

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1922

THÈSE

N° —

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION : MÉDECINE)

PAR

Constantin DIMITRACOFF

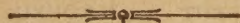
Externe des Hôpitaux

L'OUABAÏNE ARNAUD

PROPRIÉTÉS

PHARMACODYNAMIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

Président : M. VAQUEZ, professeur.



A. MALOINE ET FILS, ÉDITEURS

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS 1922

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. ROGER
Assesseur	G. POUCHET
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	CH. RICHET
Physique médicale	ANDRÉ BROCA
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ
Bactériologie.	BESANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et thérapeutique générales	MARCEL LABBÉ
Pathologie médicale	RENON
Pathologie chirurgicale.	LECENE
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Pharmacologie et matière médicale.	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
	ACHARD
Clinique médicale.	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
	MARFAN
	NOBECOURT
Hygiène et clinique de la première enfance	DUPRÉ
Clinique des maladies des enfants	JEANSELME
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	TESSIER
Clinique des maladies du système nerveux.	DELBET
Clinique des maladies contagieuses	GOSSET
Clinique chirurgicale.	LEJARS
	HARTMANN
	DE LA PERSONNE
Clinique ophtalmologique	LEGUEU
Clinique des maladies des voies urinaires	BAR
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	AUGUSTE BROCA
Clinique thérapeutique	Vaquez
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	SEBILEAU

Agrégés en exercice.

MM.			
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGRAVE	FIESSINGER	LELORIER	REITTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GREGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LERI	ROUVIERE
CAMUS	GUILLAIN	LEVI-SOLAL	SCHWARTZ(A.
CAMPY	GUILLEMOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (HENRI)	MULON	VILLARET
DEBRE	LAIGNEL-LAVAS-	OKINCZYC	
	TINE		
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur VAQUEZ

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique thérapeutique

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Officier de la Légion d'honneur

*Faible témoignage de vive gratitude pour
la bienveillance avec laquelle vous m'avez
reçu dans votre service et l'intérêt que vous
m'avez toujours porté. Croyez, mon cher
Maître, en ma grande affection et en ma
profonde admiration.*

A MON MAITRE

M. le D^r STEPHANE SARAFOFF, DE SOFIA

Le souvenir de votre enseignement clair et méthodique, pendant les dures années de la Grande Guerre, au X^e hôpital de Sofia, sera à jamais gravé dans ma mémoire.

Permettez-moi, mon cher Maître, de vous présenter l'expression de ma profonde gratitude et de ma grande affection, pour la bienveillance et la sollicitude que vous n'avez cessé de me témoigner.

A LA DOUCE MÉMOIRE
DE MA SŒUR ET DE MON FRÈRE

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Témoignage de ma tendre affection.

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS
ET DE LA FACULTÉ

M. le Professeur HARTMANN

M. le Professeur BAR

M. le D^r BARBIER

M. le Professeur CH. RICHET

M. le Professeur agrégé TIFFENEAU

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE MONTPELLIER

MM. ESTOR, TRUC, MOURET, FORGUE

RAUZIER (*in memoriam*)

JEANBRAU, RICHE, H. ROGER

A MM. les D^{rs} BORDET, LECONTE, DONZELOT,

MAGNIEL, YACOËL

L'OUABAÏNE ARNAUD

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

LES STROPHANTUS

Les Strophantus sont des plantes appartenant à la famille des Apocynées, la plus riche en poisons cardiaques. Bien avant la découverte des différents principes actifs de nature glucosidique, les peuplades sauvages connaissaient les propriétés toxiques des extraits de ces plantes et les utilisaient dans la préparation des flèches empoisonnées.

Parmi les apocynées toxiques dont les extraits servaient ou servent encore à la préparation des flèches de cette sorte, figurent de nombreuses espèces, qui appartiennent à la zone intertropicale. On les trouve notamment en Afrique dans la région occidentale : Sénégal, Gabon, côte de Guinée ; dans la région centrale et dans la région orientale de l'Afrique tropicale jusque dans la région des Grands Lacs, dans la vallée du Niger, du Shirez, du Nyanza et dans le pays de Kombé. On en rencontre quelques variétés à Madagascar et aux Indes, à Ceylan, à Malacca et à Java.

Les propriétés toxiques des semences de *strophantus* sont connues depuis fort longtemps déjà des nègres de la Côte de Sierra Leone, du Gabon, du Zambèze et la région des Grands Lacs. C'est avec des semences de ce genre que les Pahouins préparent le fameux poison : Inée, ou Onaye. Il faut citer encore l'Ouabaïo, arbre dont le bois, et surtout les racines, servent à l'obtention de l'extrait toxique utilisé par les Comalis pour la préparation de leurs flèches.

Il existe une vingtaine d'espèces de *strophantus*, dont quelques-unes sont très imparfaitement connues.

Parmi ces variétés on cite :

Le *strophantus hispidus*, qui est la variété officinale en France et qui croît au Gabon et en Sénégambie. Il arrive sur le marché par le Niger et Sierra Leone.

Le *strophantus Kombé* qui croît dans la région ouest de l'Afrique tropicale, dans la région des Grands Lacs, dans la vallée du Shirez, du Nyanza et aux chutes Victoria. Il arrive sur le marché par le Mosambique, Quilimane ou Inhambane. C'est une variété orientale du *strophantus hispidus*. En Angleterre on comprend sous ce nom toutes les formes ayant l'apparence velue.

Le *strophantus glabre* du Gabon, ou *strophantus gratus*, espèce qui a servi aux expériences physiologiques de Polaillon et Carville en 1871, aux recherches chimiques de Gallois et Hardy, à celles de Catillon et d'Arnaud en 1888 et à celle de Thoms en 1904.

Les *strophantus* du Niger, *Sarmentosus*, *Minor*. Les espèces qui sont l'origine de ces variétés sont encore à trouver.

Le strophantus de Sourabaya, qui vient des Indes.

Le strophantus laineux du Zambèze ou strophantus Asper.

Enfin un strophantus du Gabon et du Natal qui sont de faux strophantus et qui servent à falsifier les strophantus communément employés.

On cite encore d'autres strophantus moins connus :

Le strophantus Dichotomus, que l'on trouve à Java.

Les strophantus Longicaudatus et Griffithii de Malacca.

Le strophantus Brevicaudatus (Mergui).

Le strophantus Ledienii, que l'on rencontre au Congo.

Le strophantus Wightianus (Travancore).

Les strophantus Laurifolius, Hirsutus, etc.

En général, ce sont des plantes grimpantes qui peuvent atteindre de grandes hauteurs et sont enchevêtrées au plus épais des fourrés ; quelques-unes sont de petits arbres, par exemple l'Ouabaïo, dont les caractères botaniques l'ont fait rattacher au genre Acocanthera, dans lequel on distingue plusieurs espèces.

Les fruits consistent en deux gousses ou follicules, plus ou moins cylindriques, contenant des graines brunes, blondes ou verdâtres, généralement velues. Ce sont ces graines qui sont utilisées en pharmacologie.

Par suite de leur grande variété, de leurs différentes origines et de la difficulté de leur récolte, ces graines parviennent en Europe séparées de leurs gousses, dont

elles se détachent d'ailleurs facilement, par conséquent très mélangées.

Étant donné la ressemblance des caractères morphologiques, on a cherché dans leur structure anatomique et dans certaines réactions chimiques colorées des caractères qui permettent de les différencier.

LES STROPHANTINES

C'est à Fraser, d'Edimbourg, que revient l'honneur d'avoir fait les premières recherches chimiques sur les graines du *strophantus Kombé* et d'en avoir retiré, en 1873, un principe actif, auquel il donna le nom de *strophantine*. D'autres chimistes, par la suite, isolèrent également des strophantines des divers strophantus.

Comme il ressort du tableau ci-dessous que M. Tiffeneau vient de publier dans le *Bulletin des sciences pharmacologiques* de février 1922, les glucosides strophantiques décrits dans la littérature scientifique sont : d'une part, l'*ouabaïne cristallisée* très nettement différenciée et facile à caractériser ; d'autre part, quatre *strophantines*, dont deux du strophantus kombé — les K. strophantines cristallisées et amorphes, et deux du strophantus hispidus — les H. strophantines cristallisées et amorphes.

Mais au point de vue de la pratique thérapeutique il n'existe en fait que deux glucosides :

L'un cristallisé, l'*ouabaïne*, provenant du *strophantus gratus* et préparé par diverses maisons françaises (1) et étrangères (2) ;

1. Ouabaïne Arnaud du Laboratoire Nativelle ; Strophantine ouabaïne de Catillon.

2. G. strophantine cristallisée de Thoms (Merck) ; Purostrophan (Chemische Fabrik, Gustrow).

	QUABAINÉ CRISTALLISÉE		K. STROPHANTINE (kombé)		H. STROPHANTINE (hispidus)	
			cristallisée	amorphe	cristallisée	amorphe
Auteurs	Catillon (1887). Arnaud (1888). Arnaud (1898). Thoms (1904).	Fraser (1887). Catillon (1887). Arnaud (1888). Thoms (1904). Heffter et Sachs (1912). Brauns et Closson (1914).	Fraser (1873). Heffter et Sachs (1912).		Kohn et Kulisch (1898).	Catillon (1887). Arnaud. Thoms. Heffter et Sachs.
Fabricants	Catillon. Nativeille. Mereck. Chem. Fabr. Gustrovo.		Boehringer. Burrough et Williome. Gehe. Mereck. Parke et Davis.			
Formes cristallisées . . .	Tables quadratiques.	Aiguilles prismatiques souvent group. en étoiles.	Amorphe.		Microcristalline.	Amorphe.
Réaction au tournesol . .	Neutre.	Neutre.	Acide.			Acide.
Coloration avec SO_4H^2 . .	Rose ou rouge.	Verte instantanée.	Verte instantanée.		Rouge, puis verte.	Verte non instantanée.
Point de fusion du produit anhydre.	185° (Arnaud). 187°-188° (Thoms).	165° (A.). 177°-181° non anhydre. 177°-181° (H. et S.). 178°-179° (B. et C.).	170° (H. et S.). 180° (B. et C.).		179° (K. et K.).	Ramollissement vers 160°. Fusion au-dessus de 190°.
Solubilité dans l'eau 0/0.	A 8° = 0,66 (A.). ? = 1, " (I.). A 18° = 2,50 (A.). A 20° = 2,20 (C.) (1). A 30° = 1,57 (A.) 1898. A 50° = 6,50 (A.).	A 18° = 1,99. A 18° = 2,32 (A.). A 18° ord. = 2,50 (C.). A 100° = 6,66 (A.).	Beaucoup plus soluble que K. strophantine cristallisée.			
Pouvoir rotatoire en solu- tion aqueuse	Lévogyre. 30°8 (T.) sol. 1°/0. temp. ord. 30°6 (A.) sol. 1°/0. 33°8 (A.) sol. 6,5°/0. à 50°.	Dextrogyre. + 28°70 (B. et C.) 0,8°/0. + 28°72 (H. et S.) 1,95°/0. + 30° (A.) 2,3°/0.	Dextrogyre 11°87 (H. et S.) 8,57°/0. 20°6 (B. et C.) 1,6°/0. 12,65 (Mereck) 5°/0.		Inactive ou faibl. lévogyre K. et K.	Dextrogyre. 13°9 (H. et S.) 3,48°/0.

(1) Par simple agitation la solubilité dans l'eau est seulement de 1°/0 (Thoms) mais si l'on opère au bain-marie la dissolution se fait rapidement et l'eau retient à 20° : 1 gr. pour 45 soit 2,2°/0 (Catillon).

L'autre amorphe, la K. strophantine du strophantus Kombé, officinal aux États-Unis et exclusivement fourni par des firmes étrangères.

Il n'est pas douteux que la cause principale des divergences d'opinion concernant l'action pharmacodynamique des strophantines et leurs insuccès résident dans la diversité et dans la connaissance imparfaite des substances désignées sous ce nom, en même temps que dans l'impossibilité d'en comparer les effets. Ce sont très certainement à ces circonstances, comme l'indique Heffter, qu'il faut attribuer les accidents causés par les strophantines et l'oubli où elles étaient tombées après la période de vogue qu'elles avaient eues à la suite des travaux physiologiques de Gley, travaux qui avaient été le point de départ des publications de Bucquoy, Huchard, Potain, Barié, etc. sur l'action cardio-rénale des préparations de strophantus et de leurs principes actifs.

L'action de ces diverses strophantines varie donc suivant la plante dont elles ont été extraites et suivant le procédé employé pour leur préparation.

Les premières recherches physiologiques ont été entreprises par Pelikan de Saint-Petersbourg en 1865 et par Vulpian, elles ont été faites avec le poison des flèches des Pahouins composé, comme on le sait, de substances tirées des strophantus, et furent continuées par Fraser (d'Edimbourg), Legras, Paul Bert, Carville et Polaillon. Ces recherches révélèrent que la strophantine est un poison du cœur et un diurétique des plus précieux, plus actif, plus rapide et plus durable que la

plupart des médicaments cardiaques et qu'elle peut donner d'excellents résultats dans les maladies du cœur où la digitale est impuissante ou mal tolérée. Les données expérimentales récentes n'ont fait que confirmer, sur la plupart des points, les résultats des travaux de ces auteurs.

L'action du strophantus ne se localise pas exclusivement sur le muscle cardiaque ; elle porte aussi sur les autres muscles de l'économie, et, si elle se manifeste surtout sur le cœur, c'est parce que celui-ci est plus richement irrigué. Pour la déceler sur les fibres lisses et striées, il faut recourir à des intoxications plus lentes. En procédant ainsi, on provoque une contracture progressive des muscles striés, qui pâlisent de plus en plus et qui à la longue se vident complètement de sang. Les muscles lisses de l'intestin, de l'estomac et de l'utérus sont également sensibles à l'influence du poison, mais de toutes façons son action s'exerce directement sur le muscle, sans intervention du système nerveux.

Il paraît certain, conformément aux observations primitivement faites par Pelikan et Vulpian et confirmées par Fraser, Popper, Langgand, Pásekitis, Zemer, Otto Vogt, que l'action sur les vaisseaux est à peu près nulle ou en tout cas très secondaire. L'opinion contraire soutenue par Gottlieb, Magnus, Kobert, Krakowski, Gunthler, semble en effet des plus discutables et l'augmentation de pression observée aux doses thérapeutiques chez les sujets normaux ou chez les cardiaques paraît relever uniquement de l'influence du poison sur le cœur. Le

sang est le véhicule du poison qui tout en lui conférant les propriétés toxiques qui lui sont propres, ne lui fait subir aucune altération. Celui-ci agit sur le myocarde par simple contact et se fixe sur lui comme une teinture ou une toxine, et la fixation est définitive.

Enfin il existe entre les divers animaux, au point de vue de la sensibilité au poison, des différences assez marquées. La dose mortelle est différente suivant l'animal; c'est ainsi qu'elle varie dans de grandes limites pour le chien et la souris. La tolérance peut augmenter après des injections successives, fait confirmé par les observations cliniques. Toutefois cela ne va pas jusqu'à provoquer une véritable accoutumance.

D'autre part, comme tous les poisons du cœur, les strophantus ont une puissante action éméto-cathartique.

EMPLOI DES STROPHANTINES EN CLINIQUE

Les premières recherches chimiques sur les graines de strophantus ont été faites par Fraser en 1872, puis en 1873 sur le produit qu'il avait isolé du strophantus Kombé, principe actif qu'il appela strophantine. Un peu plus tard, en 1877, Gallois et Hardy signalaient à leur tour l'existence d'une substance cristallisée dans le strophantus glabre du Gabon. En 1888, Catillon faisait connaître quelques-unes des propriétés de la strophantine, sans donner des renseignements suffisants sur sa composition élémentaire, ainsi d'ailleurs que les auteurs précédents. Ce fut Arnaud qui nous apporta, en 1888, les connaissances chimiques précises que nous possédons à l'heure actuelle sur les différentes strophantines.

Depuis leur découverte, les diverses strophantines, extraites des strophantus, furent successivement et même simultanément employées en pharmacologie avec des succès et des insuccès dus précisément à leur variété d'origine et aux divers procédés employés pour leur extraction. A côté de succès retentissants, il y eut souvent des accidents graves à déplorer.

Jusqu'en 1906, on employa presque uniquement la strophantine par voie buccale. Fraenckel (de Badenweiler) au XIII^e congrès de médecine interne de Munich

(1906), faisait connaître les résultats qu'il avait obtenus à l'aide des injections intraveineuses de strophantines. Les recherches de Fraenckel suscitèrent un peu partout d'autres publications du même ordre. Le 26 mars 1909, MM. Vaquez et Leconte signalèrent à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, la remarquable efficacité de la strophantine administrée par voie intraveineuse dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Des observations ultérieures, notamment celles de Chauffard et Barié, ont confirmé la valeur de cette médication, mais elles ont montré aussi qu'elle était dangereuse, puisque dans certains cas elle avait occasionné la mort (Kottmann Von den Velden, Fraenckel et Schwarz, Hœpffner, Engelen, Hedinger, Lust, Liebermeister, Chauffard, Barié, Hirtz, etc.). Les strophantines utilisées furent la strophantine amorphe extraite du strophantus Kombé et une strophantine cristallisée.

On était donc réduit à cette alternative : ou bien continuer à faire usage du médicament, malgré les risques qu'il peut entraîner, ou y renoncer à tout jamais. Les quelques cas de mort rapportés par divers auteurs avaient jeté le discrédit sur ce mode de traitement et de nombreux médecins, en France comme à l'étranger, en avaient conclu que c'était une méthode dangereuse qui devait être bannie à tout jamais de la thérapeutique. Il semble qu'en France, tout au moins jusqu'en 1917, ce soit cette dernière opinion qui ait prévalu. Mais les beaux résultats que MM. Vaquez et Leconte avaient obtenus en injections intraveineuses, dans des cas particulièrement menaçants, les engagèrent à ne point

accepter ce verdict, mais plutôt à reprendre patiemment l'étude des substances dérivées du strophantus, et à rechercher les raisons des dangers qu'elles présentent et le moyen d'y remédier, en laissant aux malades le bénéfice d'un remède dont la grande activité était indiscutable.

C'est à la suite des travaux longtemps poursuivis, avec un certain nombre de produits, tirés des strophantus, que MM. Vaquez et Lutembacher s'étaient arrêtés à l'ouabaine Arnaud, comme un composé bien défini et leur ayant donné pleine satisfaction.

L'OUABAINÉ ARNAUD

Il n'est pas douteux que la cause principale des insuccès de la strophantine réside dans la connaissance imparfaite des substances désignées sous ce nom et dans l'impossibilité d'en comparer les effets. On a fait usage soit de produits amorphes tirés de divers strophantus, soit de strophantines cristallisées dont la toxicité est beaucoup plus grande, mais que l'on supposait plus stables. Or, ces strophantines dites cristallisées extraites du *strophantus hispidus* et du *strophantus Kombé* ne sont, pour la plupart, qu'un mélange de produits amorphes et de cristaux de composition variable. La diversité d'origine et le mode de préparation de ces substances explique, de l'avis de MM. Vaquez et Lutembacher, les graves accidents que l'on a observés.

Désireux de trouver un produit d'activité constante et de toxicité bien définie, notre Maître M. le Professeur Vaquez s'adressa au Professeur Arnaud, du Muséum, dont la compétence au sujet de la question des strophantines lui était bien connue. Arnaud, non seulement remit au Professeur Vaquez de superbes échantillons d'ouabainé, mais, sur la demande de ce dernier, il entreprit de nouvelles recherches en vue de transformer chimiquement l'ouabainé. Il lui remit ainsi un certain nombre

de produits dérivés de l'ouabaïne cristallisée, dont la puissance toxique était très inférieure à celle des strophantines cristallisées livrées dans le commerce. Malheureusement, leur activité thérapeutique était également très réduite. Le Professeur Arnaud poursuivait ses recherches, quand la mort est venue le surprendre.

Entre temps, Arnaud avait conseillé à M. le Professeur Vaquez de reprendre l'étude du glucoside qu'il avait isolé du *Strophantus gratus* et auquel il avait donné le nom d'ouabaïne, à cause de son identité avec le glucoside extrait de l'*Acocanthera Ouabaïo*. A cet effet, il lui confia quelques grammes de la substance préparée dans son laboratoire.

L'histoire chimique de ce médicament mérite d'être rappelée.

Déjà, en mars 1882, Arnaud faisait savoir qu'il avait extrait, en collaboration avec le Dr T. de Rochebrune, d'échantillons de bois d'ouabaïo, un glucoside auquel il avait donné le nom d'ouabaïne. Ces échantillons avaient été rapportés par M. G. Revoil de la Côte Orientale d'Afrique, région habitée par les Somalis ; ils provenaient d'un arbre appartenant au genre *carissa* de l'importante famille des Apocynées : l'*Acocanthera Ouabaïo*, qui croît spontanément sur le versant des montagnes du Somal. C'est avec un extrait aqueux du bois et surtout des racines de cet arbre que les Somalis empoisonnent leurs flèches. Mais sur le principe actif qu'il avait isolé, Arnaud n'avait pu faire qu'un examen chimique sommaire qui lui avait cependant permis de

constater l'existence dans cette racine d'un glucoside précipitable par le tanin.

Reprenant l'étude de ce glucoside, Arnaud dans une communication à l'Académie des Sciences du 3 avril 1888, signalait qu'il avait réussi à préparer un glucoside cristallisé et pur, dont il donnait les propriétés physico-chimiques et la composition élémentaire.

Le 31 décembre 1888, dans une autre communication à l'Académie des Sciences, Arnaud montrait l'analogie qui existe, tant par la composition élémentaire identique, que par leurs propriétés physico-chimiques entre l'ouabaïne qu'il avait extraite de l'*Acocanthera Ouabaïo* et un autre glucoside cristallisé qu'il venait d'extraire, par un procédé particulier, du *strophantus* glabre du Gabon (ou *strophantus gratus*), et pour souligner cette identité, il donna à ces deux glucosides le nom d'ouabaïne. Il est regrettable que, par la suite, le même nom d'ouabaïne ait été donné à un glucoside extrait du *strophantus gratus*, par un autre procédé.

Thoms, en effet, en 1904, par un procédé différent de celui d'Arnaud, a extrait du *strophantus gratus* un produit cristallisé qu'il a désigné conformément à sa nomenclature sous le nom de G. strophantine. Elle a été mise en vente par les usines Merck sous ce nom, mais avec l'indication suivante : ouabaïne. Or cette ouabaïne ou G. strophantine a été employée par MM. Vaquez et Leconte dans leurs premières recherches et ils avaient dû renoncer à ce produit en raison de sa toxicité plus grande. Cette strophantine ayant été désignée sous le nom d'ouabaïne, il est indispensable, quand on veut

faire usage de l'ouabaïne, de bien spécifier qu'il s'agit de l'ouabaïne préparée par le procédé d'Arnaud. En outre celle-ci possède des propriétés biologiques particulières, dues à son mode d'extraction, lui conférant une toxicité moindre, que les différents autres produits cristallisés extraits du *strophantus gratus*, comme la G. strophantine de Thoms.

Dans sa communication à l'Académie de Médecine, du 8 février 1921, M. Tiffeneau dit :

« L'ouabaïne Arnaud, qui provient du *strophantus gratus*, constitue un produit bien défini, toujours identique à lui-même, dont les solutions aqueuses peuvent, dans certaines conditions, être conservées sans subir d'altération. Le nom d'ouabaïne, définitivement admis pour cette substance, est une sûre garantie contre toute confusion avec les diverses strophantines. »

L'ouabaïne ne saurait, en effet, être confondue avec les strophantines ; elle se distingue de celle-ci par une différence bien nette des caractères physico-chimiques et physiologiques.

Nous donnons ci-dessous les différents caractères connus qui permettront de reconnaître chacune de ces deux substances.

L'ouabaïne Arnaud a pour formule $C^{30}H^{46}O^{11}$.

L'ouabaïne anhydre fond à 185° ou, plus exactement, prend un état pâteux à cette température, en brunissant et lais-

La strophantine amorphe qui est la seule strophantine existant dans le commerce, n'a pas une formule définie.

La strophantine amorphe, prend l'état pâteux vers 160° en perdant son opacité et en brunissant assez rapidement.

sant dégager des bulles gazeuses ; vers 200° elle entre en pleine fusion.

L'ouabaïne se présente sous la forme de lames transparentes, d'aspect nacré, de forme rectangulaire, excessivement minces.

L'ouabaïne est soluble dans la proportion de une partie dans 150 parties d'eau à + 8°.

La solution d'ouabaïne Arnaud est absolument incolore et transparente ; elle est parfaitement neutre au tournesol ; elle possède une saveur amère peu marquée et ne donne pas de mousse persistante par agitation.

L'ouabaïne dévie à gauche le plan de la lumière polarisée. En solution aqueuse à 1 %, on a un pouvoir rotatoire de — 30°6.

L'ouabaïne ne précipite pas par le tanin, en solution aqueuse diluée (1 %).

Par la réaction de Helbing, c'est-à-dire par l'acide sulfurique concentré, une trace d'ouabaïne Arnaud donne à froid une coloration rose ou brune, mais jamais verte.

La solution aqueuse d'ouabaïne déposée à la surface de l'acide sulfurique, colore cet acide en rose, tandis que l'eau se teinte peu à peu en vert.

La strophantine amorphe se présente sous l'aspect d'une poudre blanchâtre.

La strophantine amorphe est excessivement soluble dans l'eau.

La solution n'est pas toujours absolument incolore, ni parfaitement limitée. Elle est acide au tournesol. Elle a une saveur amère très prononcée et donne une mousse persistante par agitation.

La strophantine dévie à droite, le plan de la lumière polarisée ; en solution aqueuse à 3,48 %, son pouvoir rotatoire est de $\alpha_D = + 12$ à 15°.

La strophantine précipite par le tanin en solution diluée.

Par la même réaction une trace de strophantine donne une coloration verte intense.

Avec la solution aqueuse de strophantine, la coloration est verdâtre, de plus en plus foncée, suivant la concentration (1).

1. Tiffeneau. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XXIII, p. 473, 15 mai 1921.

Avec l'ouabaïne Arnaud : l'acide chlorhydrique concentré, additionné d'une petite pincée de résorcine, puis de quelques cristaux d'ouabaïne, vers 60° à 70° ne donne aucune réaction colorée (Richaud (1).

Dans les mêmes conditions : HCl concentré, résorcine et un peu de strophantine. On obtient une coloration rose (Richaud).

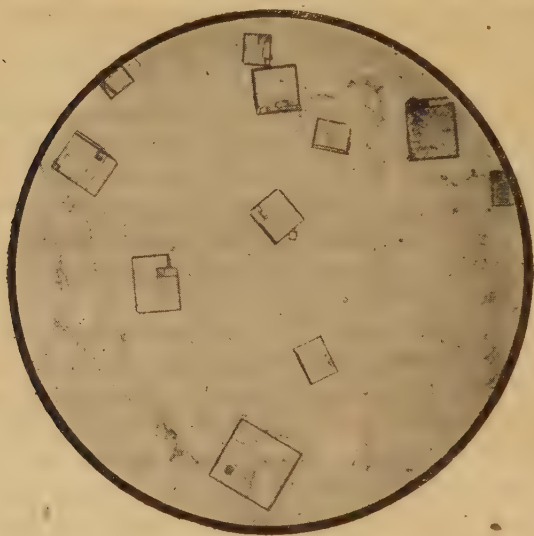


FIG. 1. — Cristaux d'ouabaïne Arnaud (2).

C'est cette ouabaïne d'Arnaud qui a servi aux essais cliniques de MM. Vaquez et Lutembacher en 1917 et qui furent le point de départ de tous les travaux cliniques, parus depuis, sur ce médicament.

1. Richaud. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, t. XXIV, 6 juillet 1921 et p. 161, du 1^{er} septembre 1921.

2. Ce cliché nous a été aimablement communiqué par M. le Professeur agrégé Tiffeneau.

LA TOXICITÉ DE L'OUABAÏNE ARNAUD

La toxicité de l'ouabaïne Arnaud a été le sujet de nombreuses études, en France (Gley, Tiffeneau). Les différents animaux de laboratoire ont des équivalents toxiques variables et dans la même espèce animale, la sensibilité vis-à-vis du glucoside peut varier dans certaines limites. Sans attacher une valeur absolue à la notion d'équivalent toxique, nous croyons que la connaissance de cet équivalent est d'une grande utilité dans l'identification des substances toxiques.

Déjà en 1888, Gley avait étudié la toxicité comparée de l'ouabaïne Arnaud tirée de l'*Acocanthera Ouabaïo* et la strophantine, tirée du *strophantus Kombé*, par différentes voies : intraveineuse, sous-cutanée et stomacale, et était arrivé à la conclusion suivante : que la toxicité de l'ouabaïne sur le lapin est presque le double de celle de la strophantine. Pour le chien soumis préalablement à l'action du curare et du chloral, elle est triple ; pour le cobaye elle est quadruple, la strophantine agissant moins rapidement.

Des recherches plus récentes, faites avec l'ouabaïne Arnaud provenant du *strophantus gratus*, M. Tiffeneau est arrivé aux résultats suivants :

Par la voie sous-cutanée : a) *Souris* : D. M₇ (dose sûrement mortelle), 12 à 15 milligrammes par kilogramme ; D. m. (dose minima parfois mortelle), 10 milligrammes

par kilogramme. Avec les doses plus faibles (à partir de 5 milligr. par klogr.), on observe des phénomènes paralytiques très caractéristiques, l'animal est comme anesthésié et c'est seulement après trente ou soixante minutes, suivant la dose, qu'il revient à l'état normal.

b) *Cobaye* : D. M., 0 mgr. 28 par kilogramme ; D. m., 0 mgr. 25 ; D. S., 0 mgr. 22.

Par la voie intraveineuse : a) *Lapin* : D. M., 0 mgr. 23 par kilogramme ; D. m., 0 mgr. 21 ; D. S., 0 mgr. 20 ; b) *chien* : D. M., 0 mgr. 15 ; D. S., 0 mgr. 12. C'est la voie intra-veineuse qui donne les résultats les plus constants.

Nous avons été amené nous-même à étudier plus spécialement la toxicité de l'ouabaïne par la voie buccale. Jusqu'à ces temps derniers, en effet, il était généralement admis que la solution d'ouabaïne administrée par la voie buccale, donnait lieu à des accidents d'intolérance, avant de produire une action cardio-rénale utile. Nous avons voulu vérifier l'exactitude de cette assertion. Pour cela nous nous étions proposé d'étudier, d'une part, la toxicité de l'ouabaïne donnée en ingestion, et d'autre part, son action physiologique sur le cœur. Dans ce but nous avons fait un certain nombre d'expériences dans le laboratoire de Physiologie de M. le professeur Ch. Richet et sous la bienveillante direction de M. le professeur agrégé Tiffeneau, pour laquelle nous lui adressons toute notre gratitude.

Nous exposerons plus loin ce qui a trait aux résultats au point de vue physiologique. Quant à ceux concernant la toxicité, nous avons obtenu quelques données très intéressantes.

I^{re} EXPÉRIENCE. — *Intoxication ouabaïnique par la voie intraveineuse mésentérique, chez le chien chloralosé.*

Nous avons voulu voir, tout d'abord, si le foie joue une importante action antitoxique, vis-à-vis de l'ouabaïne. A cet effet, nous avons fait une expérience sur un chien chloralosé, à thorax ouvert, avec inscription des mouvements du cœur. Après ouverture de la cavité abdominale, nous lui avons injecté dans une veine mésentérique 0 mgr. 33 d'ouabaïne Arnaud par kilogramme de poids. La mort est survenue en vingt minutes, c'est-à-dire pendant le même laps de temps et à une dose double que par introduction par la saphène ; en même temps se produisaient tous les phénomènes physiologiques classiques, avec arrêt du cœur en diastole.

Cette expérience nous montre que : 1° le foie a une action d'arrêt minime ; 2° son action antitoxique vis-à-vis de l'ouabaïne paraît pratiquement négligeable ; 3° ce n'est donc pas le foie qui entrave l'action du médicament, quand il est administré par la voie buccale, mais que c'est l'absorption, par le tractus gastro-intestinal, qui est lente, puisqu'on retrouve, comme on le verra plus loin, une partie de la substance active dans le liquide contenu dans l'estomac de l'animal, après sa mort.

II^e EXPÉRIENCE. — *Intoxication ouabaïnique par la voie stomacale chez le chien chloralosé.*

Chez un chien à jeun, chloralosé, du poids de 10 kilogrammes, avec 5 centigrammes d'ouabaïne Arnaud, prise en solution aqueuse (dans 45 cmc. d'eau et 15 cmc. de sirop), introduite par la sonde stomacale, par conséquent 33 fois environ la dose mortelle par la voie intraveineuse, nous avons pu obtenir la mort de l'animal en quatre heures.

III^e EXPÉRIENCE. — *Intoxication ouabaïnique par la voie stomacale chez le chien normal.*

Le même jour, chez un autre chien à jeun, non endormi, du

poids de 9 kgr. 400, auquel nous avons fait absorber à l'aide de la sonde stomacale une solution aqueuse d'ouabaïne (4 centigr. d'ouabaïne dissous dans 35 cmc. d'eau et 15 cmc. de sirop), donc 26 fois environ la dose mortelle par la voie intra-veineuse. Immédiatement après nous lui avons donné à manger quelques morceaux de viande. Pendant les quatre premières heures qui suivirent l'ingestion, l'animal ne présenta rien de pathologique, puis il eut une selle liquide et trois vomissements dont deux particulièrement abondants. Pendant cette seconde période l'animal était triste, couché, présentait des coliques. Mais il a pu résister et le lendemain il était complètement remis.

IV^e EXPÉRIENCE. — *Intoxication ouabaïnique par la voie rectale chez le chien chloralosé.*

L'action toxique de l'ouabaïne se manifeste plus rapidement quand on l'administre par la voie rectale. Ainsi, un chien mâle, chloralosé, de 8 kgr. 800, à thorax ouvert et respiration artificielle, avait reçu par voie rectale, au moyen d'un lavement, 5 centigrammes d'ouabaïne dans 35 centimètres cubes d'eau ; il était mort en une heure et quarante minutes. Ce chien avait reçu une dose 35 fois supérieure à la dose mortelle, par la voie veineuse, comme dans l'expérience citée ci-dessus où il s'agit de la voie buccale, mais au lieu de périr en quatre heures comme celui-ci, nous avons obtenu la mort en moitié moins de temps.

Si nous voulons classer la rapidité de l'action toxique obtenue chez l'animal (le chien) par les différentes voies d'administration, et en tenant compte des résultats des divers auteurs par la voie sous-cutanée, nous pourrions dire que : la voie intra-veineuse produit l'effet toxique le plus rapide, puis viennent : la voie sous-cutanée, la voie rectale et enfin la voie buccale. Le même classement pourra être fait pour la rapidité de l'action utile, seule recherchée en clinique.

CONCLUSION

Nous pouvons dire que : 1° l'ouabaïne en ingestion est active ; 2° la dose mortelle pour l'animal est plus de 30 fois supérieure à celle qu'il faut par la voie veineuse ; 3° l'animal chloralosé, et dont le centre de vomissement est paralysé, succombe plus rapidement ; 4° l'animal non chloralosé peut se débarrasser d'une grande partie du poison et survivre, grâce aux effets éméto-cathartiques que provoque l'ouabaïne, comme nous l'avons vu dans deux de nos expériences.

Stabilité de l'ouabaïne Arnaud. — A la suite des recherches poursuivies sur des échantillons d'ouabaïne provenant du professeur Arnaud, produits de date différentes (1890 et 1900), M. Tiffeneau a trouvé des toxicités voisines, surtout chez le cobaye et le lapin.

M. Tiffeneau, expérimentant avec des solutions d'ouabaïne, a trouvé des toxicités identiques à celle du produit cristallisé correspondant. Cependant la diminution de toxicité des solutions d'ouabaïne et de strophantine a été signalée par de nombreux auteurs, soit au cours de la stérilisation (Lévy et Cullen), soit même par la conservation à la température ordinaire (Holste) ou à une température peu élevée (Heffter). Pour M. Tiffeneau cette altération paraît être due à l'alcalinité du verre de certains récipients. Il a pu, en neutralisant par avance cette alcalinité, par l'emploi de mélanges salins amortisseurs (sels tampons), comme l'ont proposé Lévy et Cullen, faire supporter aux solutions d'ouabaïne la stérilisation par tyndallisation ou même par chauffage à 120° sans modifier leur toxicité.

DOSES MORTELLES DES GLUCOSIDES STROPHANTIQUES

en milligramme par kilo d'animal.

	VOIE INTRAVEINEUSE					VOIE SOUS-CUTANÉE					
	Chien	Chat	Lapin	Souris	Rat	Chien	Chat	Cobaye	Lapin	Souris blanche	Rat blanc
H. Strophantine.			0,20 (C. G.)					0,20	1,25 (C.) 0,35 (F.) ?		
K. Strophantine amorphe.			0,30 (M.)	3,75 (Go.)	11,0 (S.)			1,0 (B. C.)	0,5 (M.)	25,0 (B. C.)	50,0 (B. C.)
K. Strophantine cristall.	0,11 (T.)		0,25 (Gl.) (H. S.) (2)			0,3 (Gl.)		0,4 (B. C.) 0,4 (Gl.)	0,5 (C.)	9,0 (B. C.)	30,60 (C.) 60,0 (B. C.) 100 (H)
Ouabaine du strophantus gratus.	0,125 (J.) 0,15 (T.) 0,175 (H.) 0,19 0,24 (B.) (3)	0,06 (Go) 0,10 (H.) 0,10 (J.)	0,20 (H.) 0,23 (T.) 0,20 (C. G.) 0,16 (Jo)	5,0 (Go.)	12,0 (H. E.)		0,20 (K.)	0,28 (T.)	0,5 (C.)	13,0 (T.)	
Ouabaine de Pouabaïo.			0,10 (Lo) 0,15 (Gl.)			0,1 (Gl.)		0,1 (Gl.)			

(1) Les initiales désignent les auteurs suivants :

(B.) : Bush ; (B. C.) : Brauns et Closson ; (F.) : Feist ; (G.) : (GL.) : Gley ; (Go) : Gottlieb ; (H.) : Hatcher et Eggleston ; (H. S.) : Heffter et Sachs ; (Ja.) : Jamieson ; (Jo.) : Johannesson ; (K.) : Klein ; (Le) : Levine ; (Lh.) : Lhotak ; (M.) : Maurel ; (S.) : Straub ; (T.) : Tiffeneau.

(2) C'est par erreur que Clarke (*Journal of Pharmacy and exper Therap.*, t. V (1913) 399, donne, pour les chiffres de Gley, 0,35 et 0,30 ; Gley écrit $\frac{3}{20}$ et $\frac{5}{20}$ de milligr.

*
**

Nous reproduisons, d'après M. Tiffeneau, un tableau comparatif des toxicités, chez les différents animaux, d'un certain nombre de produits strophantiques.

Ce tableau nous montre que le coefficient de toxicité des strophantines varie d'après les espèces animales, et dans de très fortes proportions. La souris et le rat se montrent par exemple plus résistants que le chien, le chat et le lapin.

Nous nous arrêterons aux chiffres établis par M. Tiffeneau, qui a opéré avec l'ouabaïne Arnaud et la strophantine Kombé, les autres auteurs n'ayant pas toujours rigoureusement spécifié la provenance de leurs produits. D'après les résultats de M. Tiffeneau il faudrait 11 centièmes de milligrammes de strophantine Kombé pour tuer par la voie intra-veineuse 1 kilogramme d'animal (chien) avec respiration artificielle, tandis qu'il en faut 15 d'ouabaïne Arnaud pour produire le même effet.

Constatons aussi, d'après M. Gley, que l'ouabaïne retirée de l'*Acocanthera Ouabaïo* paraît notablement plus toxique que l'ouabaïne Arnaud retirée du *strophantus gratus*, seule employée en clinique et que l'identité des deux ouabaïnes admise par Arnaud n'est peut-être pas absolue.

Conclusion : nous pouvons dire avec M. Tiffeneau :

1° L'ouabaïne Arnaud est peut-être moins toxique que l'ouabaïne de l'*Ouabaïo*.

2° L'ouabaïne Arnaud est d'un quart moins toxique que la strophantine Kombé.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'OUABAINÉ ARNAUD

Déjà en 1887, H. Varigny et P. Langlois avaient fait l'étude de l'action physiologique de l'extrait aqueux retiré du bois d'Ouabaïo, qui servait aux Somalis pour empoisonner leurs flèches. L'année suivante Gley et Rondeau ont pu faire cette étude en se servant du glucoside extrait de l'*Acocanthera Ouabaïo*, l'ouabainé. De leurs recherches ces derniers auteurs avaient conclu que l'ouabainé avait une action extrêmement violente ; que sur le cœur de la grenouille elle provoquait rapidement l'arrêt en systole. Le cœur des mammifères (cobaye, chien, lapin) s'arrête aussi, après avoir passé par une phase de ralentissement, puis d'accélération. En outre ils ont pu voir que l'ouabainé exerce une réelle action sur le bulbe, comme le prouvent les troubles respiratoires variés qui suivent l'administration de la substance.

Depuis un certain nombre d'années et surtout depuis l'emploi en thérapeutique de l'ouabainé, cette substance a été étudiée de nouveau, en France, par divers auteurs dont Richaud, Baraige et Tiffeneau le plus souvent en employant la voie intra-veineuse. Les résultats auxquels ils sont arrivés sont concordants. Ces travaux ont montré que l'ouabainé agit sur le cœur d'une façon élective.

Baraige opérant sur des lapins, par la voie intra-veineuse, a montré que les petites doses de $1/8$ et $1/4$ de milligramme donnent lieu à une diminution très nette du nombre des pulsations et un renforcement considérable de la force de la systole ventriculaire ; que les doses égales ou supérieures à $1/2$ milligramme d'ouabaine donnent lieu à une très faible diminution du nombre des systoles, un renforcement de celles-ci à peu près le même qu'avec des doses moins fortes, mais avec production d'extra-systoles, d'où deux modes d'action : un à dose faible thérapeutique : action sur la contractilité et le tonus cardiaque avec inactivité sur l'excitabilité et la conductibilité du cœur. Un autre à dose forte, dose toxique : action toujours sur la contractilité et le tonus, mais avec des troubles de la conductibilité et de l'excitabilité.

L'ouabaine élève légèrement, chez l'animal, la pression artérielle, ceci n'étant que la traduction de son action sur le tonus cardiaque. L'action du glucoside sur les artères, les muscles lisses et striés se confond avec celle des strophantus, que nous avons étudiés antérieurement.

L'action de l'ouabaine Arnaud sur la respiration, étudiée par Baraige, sur le lapin, se montre variable suivant la dose injectée et suivant la vitesse de l'injection.

Cet auteur a montré qu'on obtient : *a*) une action faible, bénigne et négligeable, consistant en un léger trouble du rythme respiratoire en faisant les injections lentement et en n'arrivant à de fortes doses que progressivement ; *b*) un arrêt momentané ou définitif de

la respiration avec mort possible, si l'injection est faite vite ou si pour la première fois on se sert d'une trop forte dose. D'où la nécessité de faire toujours lentement les injections intra-veineuses, quand on emploie la dose de 1/2 milligramme en clinique.

En ce qui concerne l'action sur l'élimination urinaire, toujours d'après les expériences de Baraige sur le lapin, l'ouabaïne amène une diurèse nette et importante, une augmentation de l'urée et surtout des chlorures et des phosphates, sans produire aucune irritation rénale.

Enfin, Richaud a montré qu'elle exerce une action sécrétoire sur les glandes salivaires.

L'action physiologique de l'ouabaïne Arnaud administrée par la voie buccale est indubitable, ainsi que sa toxicité, comme nous l'avons vu en parlant de ce sujet.

Nous allons rapporter un certain nombre d'expériences, faites sur des chiens chloralosés, ainsi que quelques tracés montrant l'action de l'ouabaïne sur le cœur.

*Etude de l'absorption de l'ouabaïne par
le tractus gastro-intestinal.*

V^e EXPÉRIENCE DU 20 JANVIER 1922.

Chien mâle, de 7 kgr. 200, chloralosé ; respiration artificielle, thorax ouvert. Inscription des pulsations auriculaires et ventriculaires. Introduction par la sonde œsophagienne, à 3 h. 47, d'un mélange de 100 centimètres cubes contenant :

Ouabaïne Arnaud	4 centigrammes.
Peptone.	} à 0 gr. 50.
Acide chlorhydrique.	
Eau salée	100 centimètres cubes.

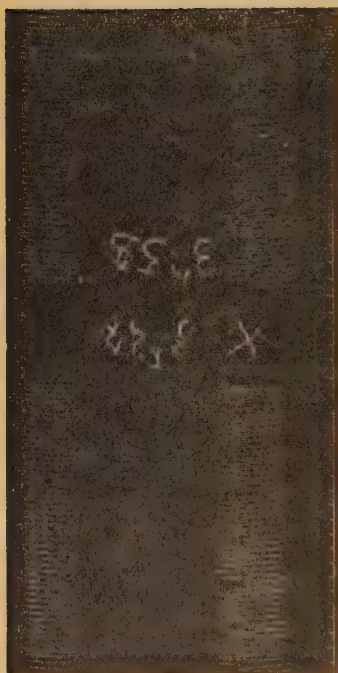
soit 5 milligr. 5 par kilo ou 32 fois environ la dose mortelle par la voie veineuse.

Les tracés des contractions de l'oreillette et du ventricule pris toutes les dix à quinze minutes nous montrent la fréquence des pulsations et la grandeur de l'amplitude :

INDICATIONS	HEURES	PULSATIONS à la minute	AMPLITUDE		REMARQUES
			ventricule	oreillette	
Avant l'ingestion .	3 h. 40	144	13 m/m.	12 m/m.	
Ingestion du mélange.	3 h. 47	—	— —	— —	
Après l'ingestion .	3 h. 53	138	13 —	12 —	
—	4 h. 03	144	13 —	12 —	
—	4 h. 12	132	13 —	12 —	
—	4 h. 22	144	13 —	12 —	
—	4 h. 40	138	13 —	12 —	L'action ne se manifeste qu'une heure 30' après l'ingestion ; après ce laps de temps les battements du cœur se ralentissent ; l'amplitude du tracé ventriculaire augmente du 1/3, celle de l'oreillette diminue de moitié.
—	5 h. 15	132	14 —	13 —	
—	5 h. 30	132	16 —	13 —	
—	5 h. 50	120	16 —	12 —	
—	6 h. 10	126	18 —	11 —	
—	6 h. 15	108	18 —	11 —	
—	6 h. 20	102	18 —	10 —	
—	6 h. 25	90	18 —	10 —	
—	6 h. 30	84	18 —	10 —	
—	6 h. 38	78	18 —	10 —	
—	7 h.	84	18 —	8 —	
—	7 h. 2	78	18 —	7 —	

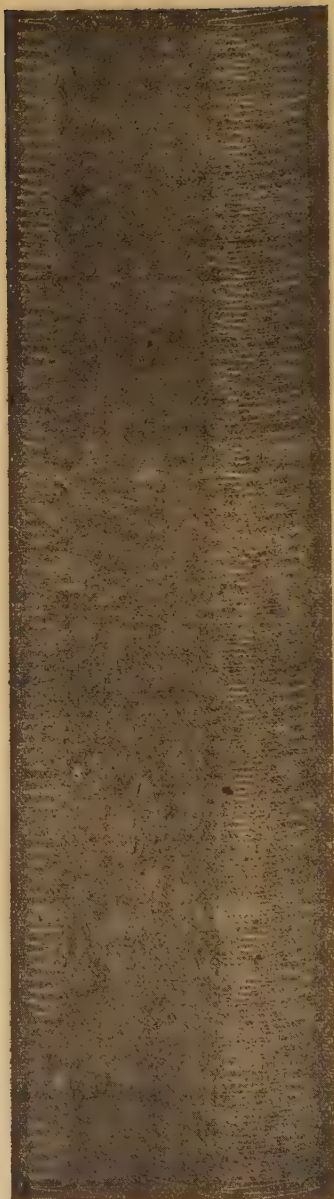
A 7 h. 5, l'expérience a été arrêtée, l'animal n'étant pas encore mort. A l'autopsie, nous avons trouvé dans l'estomac 40 centimètres cubes de liquide, mélangé à du mucus. Dans ce liquide

Tracé auriculaire.



I

Trace ventriculaire.



II

FIG. 2. — Voir expérience V. Tracés auriculo-ventriculaires réduits au tiers. La croix à 3 h. 47 marque le moment de l'ingestion. — On remarquera (en II) le ralentissement des pulsations ; la diminution de l'amplitude du tracé auriculaire et l'augmentation de celle du tracé ventriculaire.

il y avait encore de l'ouabaïne inabsorbée, car une injection intra-veineuse de ce liquide, chez un chien, a rapidement provoqué la mort de l'animal (voir fig. 2).

VI^e EXPÉRIENCE DU 3 FÉVRIER. — Chien mâle, pesant 10 kilos à jeun ; chloralosé, respiration artificielle ; thorax ouvert. Introduction par la sonde stomacale à 10 h. 55, d'un mélange de 60 centimètres cubes de :

Ouabaïne Arnaud 5 centigrammes
Eau distillée 45 centimètres cubes
Sirop simple 15 centimètres cubes

soit 33 fois la dose mortelle par la voie veineuse.

HEURES	PULSATIONS A LA MINUTE		REMARQUE
	ventricule	oreillette	
Avant l'ingestion. . 10 h. 50	132	132	
Ingestion 10 h. 55	—	—	
Après l'ingestion . 11 h. 10	138	138	
— 11 h. 20	120	120	
— 11 h. 50	120	120	
— 12 h.	108	108	
— 12 h. 10	108	108	
— 12 h. 25	120	120	
— 12 h. 45	102	102	
— 1 h.	138	138	

A 1 h. 5, les battements du ventricule deviennent très irréguliers et ainsi jusqu'à la mort qui survient deux heures après. L'oreillette, après une période de dix minutes d'irrégularités,

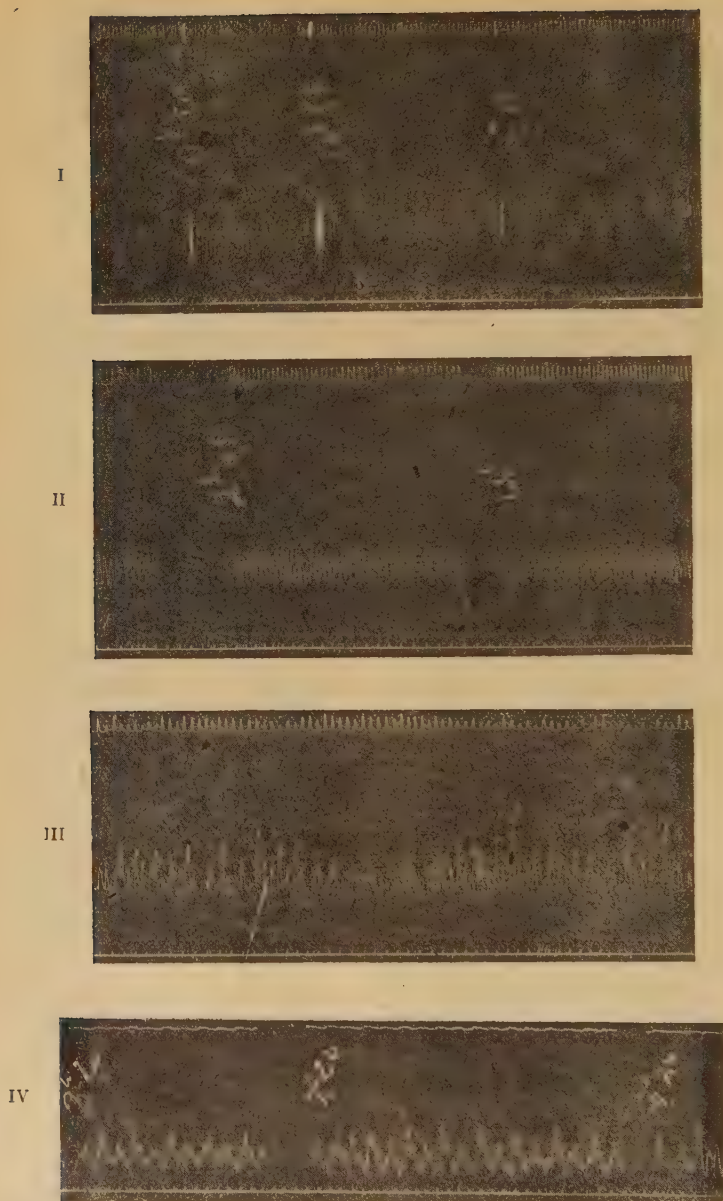


FIG. 3. — Voir expérience VI. Ingestion de l'ouabaine à 10 h. 55.
Remarquer la phase d'arythmie, sur les tracés III et IV, traduisant la période toxique qui précède la mort du cœur.

moins marquées que celles du ventricule, reprend son rythme régulier, mais de plus en plus lent. Ainsi à 1 h. 15 elle fait 78 pulsations, à 1 h. 27 72 seulement, à 2 heures son amplitude diminue considérablement et de 2 h. 5 jusqu'à la mort elle entre en fibrillation. A 3 h. 5 le cœur meurt en diastole, après une courte période de fibrillation (voir fig. 3).

A l'autopsie nous avons trouvé dans l'estomac de l'animal du liquide encore toxique.

Cette expérience nous montre les mêmes effets sur la fréquence des contractions cardiaques, que la précédente, avec fléchissement précoce de l'oreillette et arrêt du ventricule après une longue période arythmique.

Etude de l'absorption de l'ouabaïne par la muqueuse gastrique seule.

VII^e EXPÉRIENCE DU 10 FÉVRIER 1922. — Chienne de 8 kgr. 400, chloralosée ; respiration artificielle, thorax ouvert. Introduction par la sonde stomacale, à 3 h. 14, de 10 centigrammes d'ouabaïne Arnaud, en solution dans 45 centimètres cubes d'eau distillée. Soit 11 milligr. 9 par kilo, ou 75 fois la dose mortelle. Dans cette expérience, faite pour montrer l'absorption du glucoside par la muqueuse gastrique seule, nous avons lié le pylore. Voici les résultats des tracés auriculaire et ventriculaire :

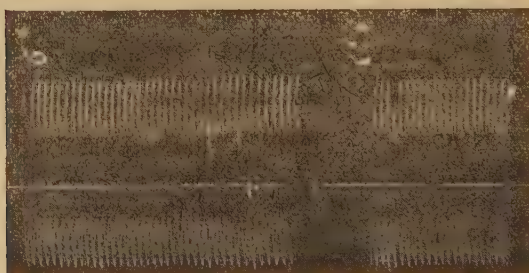
I



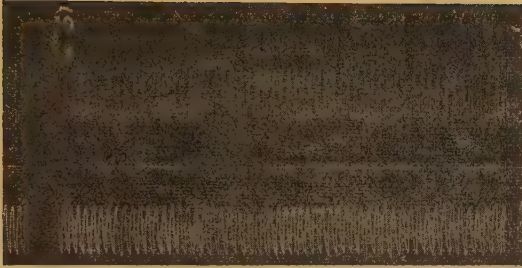
II



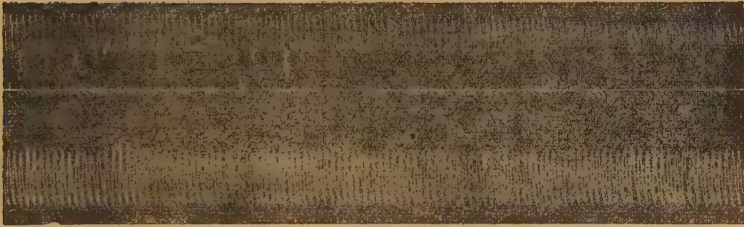
III



IV



V



VI

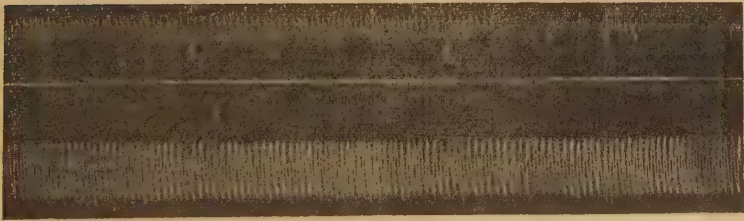


FIG. 4. — Voir expérience VII. Ingestion de l'ouabaine à 3 h. 14 (+). Remarquer sur la courbe II la régularisation du rythme et sur les courbes IV, V, VI la diminution progressive de l'amplitude de l'oreillette.

INDICATIONS HORAIRES	PULSATIONS À LA MINUTE		AMPLITUDE		REMARQUES
	ventricule	oreillette	ventricule	oreillette	
Avant l'ingestion. 3 h. 10	72	72	12 m/m.	10 m/m.	Rythme irrégulier
Ingestion. . . . 3 h. 14	—	—			
Après l'ingestion. 3 h. 16	78	78			
— 3 h. 21	78	78			Extra-systoles fréquentes.
— 3 h. 30	54	54			
— 3 h. 35	48	48			
— 3 h. 49	42	42			
— 3 h. 50	102	102			
— 4 h. 01	90	90			Rythme régulier avec grande amplitude de l'oreillette.
— 4 h. 31	114	114	10 m/m.	16 m/m.	
— 4 h. 51	108	108			
— 5 h. 15	102	102			
— 5 h. 25	84	84			
— 5 h. 30	102	102			L'amplitude du ventricule aug- mente, celle de l'oreillette dimi- nue.
— 6 h. 5	96	96			
— 6 h. 20	90	90			
— 6 h. 35	84	84	13 m/m.	14 m/m.	
— 6 h. 55	78	78		12 —	
— 7 h. 5	84	84	20 m/m.	12 —	
— 7 h. 7	102	102		5 —	
— 7 h. 8	—	108		1 —	

A 7 h. 10 l'expérience a été arrêtée, mais déjà, à voir le fléchissement de l'oreillette, la mort de l'animal n'aurait pas tardé. Cette expérience nous montre que : 1° l'absorption par l'estomac seul est indubitable; 2° avec des doses très grandes l'action progressive du médicament est troublée, mais malgré tout on retrouve les mêmes effets, soit une période de ralentissement des pulsations, puis une période troublée avec fléchissement précoce de l'oreillette; augmentation du tonus du ventricule avec augmentation de l'amplitude de son tracé. Enfin, action régularisatrice de l'ouabaïne sur l'arythmie, action que nous avons pu constater chez un autre chien, qui présentait un cœur en arythmie dès le début de l'expérience.

Etude de l'absorption de l'ouabaïne par la muqueuse rectale.

VIII^e EXPÉRIENCE DU 24 FÉVRIER. — Dans cette expérience, faite dans le but de voir la rapidité d'absorption par la muqueuse rectale et l'effet sur le cœur, nous avons constaté ce qui suit :

Un chien mâle, choralosé, 8 kgr. 800, thorax ouvert, respiration artificielle, avait reçu à 2 h. 52, par la voie rectale, au moyen d'un lavement (5 centigr. d'ouabaïne dissoute dans 35 c. c. d'eau distillée), soit 35 fois environ la dose mortelle. A 3 h. 3 l'effet sur le cœur commençait à se manifester et à 3 h. 20 il était à son maximum.

Vers 3 h. 45 l'oreillette commençait à fléchir, les contractions du ventricule restaient bonnes. A 4 h. 23, l'oreillette battait imperceptiblement (l'amplitude de son tracé n'est que de 2 millim., tandis qu'au début de l'expérience elle était de 16 millim.). Brusquement à 4 h. 37 le ventricule fléchit, fait quelques con-

tractions irrégulières et s'arrête en diastole; toutes les cavités sont très distendues. Puis il survient une courte période de fibrillations et à 4 h. 38 le cœur est mort.

Donc, nous avons par la voie rectale une intensité de l'action toxique deux fois plus grande que par la voie gastrique, la même dose d'ouabaïne ayant provoqué la mort en deux fois moins de temps. D'autre part, l'absorption est plus rapide puisqu'elle donne lieu à une action tonicardiaque dix minutes après l'administration de la préparation. Les effets physiologiques sont exactement les mêmes que par les autres voies d'administration.

IX^e EXPÉRIENCE. — *Etude des effets d'accumulation.*

Nous avons voulu étudier, sur le chien, les phénomènes d'accumulation de l'ouabaïne, en nous servant de la voie gastrique. Pour cela nous avons injecté par la sonde stomacale à un chien de 4 kgr. 300, 1 centigramme d'ouabaïne dissoute dans 40 centimètres cubes d'eau distillée, et ceci pendant neuf jours consécutifs. Ainsi, l'animal avait absorbé 9 centigrammes d'ouabaïne, quantité qui est égale à 140 fois environ la dose mortelle si elle était introduite par la voie veineuse. L'animal a présenté pour tout phénomène des vomissements, pendant quelques jours, ainsi que de la diarrhée dysentérique, mais il a survécu; il avait perdu 400 grammes de son poids à la fin de l'expérience. Nous ne pouvons conclure ici, ni dans un sens, ni dans l'autre, à cause des phénomènes éméto-cathartiques qui nous semblent avoir faussé l'expérience. Peut-être y a-t-il une certaine accoutumance? Nous n'avons pas pu, faute de temps, continuer plus longtemps ces expériences, mais nous nous proposons de les reprendre ultérieurement.

CONCLUSIONS DES ESSAIS PHYSIOLOGIQUES

Des expériences rapportées et de toutes celles que nous avons observées, nous pourrions dégager un certain nombre de faits, en comparant nos résultats à ceux obtenus par l'introduction de l'ouabaïne par la voie intra-veineuse. Celle-ci donne lieu à des effets presque immédiats, variant suivant la dose employée, tonique à petite dose, toxique à dose forte, la mort se produisant en quinze ou vingt minutes.

La voie porte demande une dose double pour produire les mêmes effets en quinze ou vingt minutes.

La voie gastro-intestinale montre une absorption indéniable, mais lente. L'action sur le cœur ne se manifeste qu'une heure et demie à deux heures après l'ingestion. Cette action peut se prolonger pendant trois, quatre, cinq heures, jusqu'à fixation sur le myocarde de la quantité toxique suffisante, d'où modifications progressives du rythme cardiaque, se terminant par la mort de l'animal, le cœur en diastole. Quand la dose n'est pas très élevée, la période arythmique du ventricule ne se montre que tardivement. Mais si l'on s'est servi de doses très fortes, toutes les étapes sont franchies plus rapidement et la mort peut survenir en trois ou quatre heures. L'effet observé est, en tout, comparable à celui produit par l'introduction de l'ouabaïne par la voie intra-veineuse, à savoir : ralentissement du rythme; augmentation de l'amplitude des ventricules, traduisant le renfor-

cement du tonus ; puis diminution progressive de l'amplitude des oreillettes, traduisant le début de l'action toxique, jusqu'à abolition de toute systole auriculaire, l'oreillette entrant en période de fibrillation ; puis le ventricule devient arythmique et la mort survient, le cœur étant en diastole, après une courte période de fibrillation.

De l'étude minutieuse des résultats de nos expériences nous pouvons dégager encore un certain nombre de faits autres que ceux énoncés ci-dessus, à savoir : par suite de l'absorption lente de l'ouabaine par la voie gastrique, il existe une période d'inactivité, pendant laquelle son action sur le myocarde ne se manifeste pas. Puis la période de fixation du glucoside sur les fibres cardiaques commence ; au début, quand la quantité fixée n'est pas grande, l'effet physiologique utile est au maximum et se traduit par le ralentissement du rythme et l'augmentation de l'amplitude des tracés. Nous avons constaté que, pendant cette même période, le cœur de l'animal accuse une diminution de son volume global, due à l'augmentation du tonus, le cœur étant pour ainsi dire à demi contracturé. C'est cette action tonique utile qui est recherchée en clinique. Ainsi l'absorption stomacale lente donne lieu à une fixation lente et prolongée du glucoside et au maximum d'effet utile.

Après cette période tonique utile, la quantité d'ouabaine fixée par la fibre myocardique augmentant sans cesse, l'effet toxique commence à se manifester. Quand la dose ingérée est grande ou quand la voie d'introduc-

tion est plus directe, donc fixation du poison plus rapide, la phase tonique est plus courte et l'action toxique plus précoce. Souvent celle-ci se traduit par une accélération des contractions cardiaques, suivie dans quelques cas par une phase d'arythmie. Les battements de l'oreillette diminuent d'intensité et l'amplitude du tracé s'affaïsse progressivement ; l'oreillette entre en fibrillation, les ventricules continuant de battre encore. Puis ces derniers aussi fléchissent et comme nous l'avons déjà dit, le cœur s'arrête en diastole, toutes ses cavités très distendues ; le muscle cardiaque, au palper, est mou, flasque : c'est la phase de paralysie.

Dans toutes nos expériences ces phénomènes étaient constants et traduisaient successivement l'imprégnation et l'accumulation sur le myocarde de l'ouabaïne absorbée par la muqueuse gastro-intestinale. Cette propriété de l'ouabaïne de s'accumuler nous montre que pour avoir des résultats en clinique il faut se servir de doses progressives et ne s'arrêter que quand l'action utile s'est nettement affirmée. Mais d'autre part, qu'il ne faut pas prolonger longtemps la médication à l'ouabaïne à cause précisément du danger de son accumulation. Ce danger ne devra pas être exagéré, d'ailleurs, parce que la phase toxique donne lieu à des accidents d'alarme. Ces accidents d'alarme peuvent être constitués par des nausées sans vomissements, de la diarrhée, de la céphalée avec bourdonnement d'oreille. Quelquefois on a noté des troubles du rythme, comme nous allons le voir plus loin.

Nous croyons pouvoir conclure, d'accord avec d'au-

tres auteurs et notamment Danielopolu, que l'ouabaïne, comme la digitale, possède la propriété de s'accumuler sur le myocarde et qu'il ne faut pas continuer trop longtemps son administration, si l'on ne veut pas voir des accidents d'intolérance apparaître.

ACTION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'OUABAINÉ ARNAUD

Il est bien connu que les résultats de l'expérimentation sur les animaux ne sont pas toujours superposables à ceux que l'on obtient en clinique. Ainsi en est-il pour l'ouabainé. Nous passerons rapidement en revue l'action qu'exerce ce glucoside sur les différents appareils chez les malades.

Action sur le cœur. — Cette action est beaucoup plus évidente en clinique qu'en physiologie où l'on opère sur des animaux ne présentant aucune tare pathologique. En clinique, le cœur malade, avec des cavités plus ou moins dilatées, est autrement influencé par les propriétés tonifiantes de l'ouabainé. Chez l'animal, on est réduit à juger de la valeur de cette propriété en mesurant les amplitudes des tracés ventriculaires ou auriculaires, toutes choses égales d'ailleurs, avant et après l'administration de la drogue. Cette façon d'agir ne peut pas être appliquée pratiquement en clinique. Mais ici nous avons un autre procédé, infiniment plus exact et démonstratif, nous voulons dire l'orthoradioscopie. Grâce à l'obligeance de M. le D^r Bordet, nous avons pu suivre à l'écran un grand nombre de malades avant et après le traitement à l'ouabainé et nous avons

constaté des diminutions du volume du cœur, vraiment impressionnantes. Nous reproduisons avec nos observations un certain nombre de ces cardiogrammes, suffisants, croyons-nous, pour prouver l'action merveilleuse de l'ouabaïne.

Une autre preuve, d'ordre clinique celle-là, montrant l'influence de la cure à l'ouabaïne sur le tonus du myocarde est la disparition, presque constante, du bruit de galop, signe typique de la distension des cavités cardiaques avec perte de la tonicité.

Nous avons voulu savoir si l'action cardiotonique de la solution alcoolique de l'ouabaïne est superposable à celle qu'on obtient quand on a recours à la voie intra-veineuse. Les résultats ont pleinement confirmé nos prévisions et nous pouvons dire que l'ouabaïne donnée par la voie buccale est aussi active que par la voie intra-veineuse, toutes réserves faites pour la question des doses, que nous étudierons plus loin. Cinq de nos cardiogrammes ont été pris sur des malades n'ayant été traités qu'avec l'ouabaïne en solution et par la voie gastrique.

L'action tonicardiaque de l'ouabaïne, dans la majorité des cas, amène un ralentissement du pouls. Quand le cœur est en arythmie, on peut observer et en même temps que le ralentissement la régularisation complète du rythme. Dans le cas d'existence d'extra-systoles symptomatiques de l'insuffisance cardiaque, ces extra-systoles disparaissent après le traitement. Un bel exemple de l'influence de l'ouabaïne sur le rythme, c'est son heureuse action sur les crises de tachycardie essentielle.

Nous ne nous arrêterons pas longtemps à l'action de l'ouabaïne sur les troubles fonctionnels, tels que les palpitations et les douleurs précordiales, que nous allons traiter plus loin.

Action sur la pression artérielle. — Jusqu'à présent on n'avait considéré que l'élévation de la tension artérielle à la suite du traitement à l'ouabaïne. Cela est vrai, mais ce n'est pas tout. Nous avons constaté que cette action varie suivant les différents malades.

L'ouabaïne relève la tension artérielle toutes les fois où il y a eu chute brusque de celle-ci, comme par exemple dans les distensions aiguës du cœur gauche. Dans ces cas, la tension maxima, tombée de 25 à 8 ou 10 centimètres de mercure, peut remonter jusqu'à atteindre son chiffre initial. (Voir obs. I.)

Dans d'autres cas, et nous prendrons comme exemple là chute de la tension artérielle chez des malades non hypertendus, qui présentent des phénomènes d'insuffisance cardiaque, à la suite d'une crise de tachycardie essentielle, on voit, sous l'influence du traitement à l'ouabaïne, le myocarde retrouver sa tonicité ; la tension maxima en est immédiatement impressionnée et remonte de 2 à 4 centimètres de mercure et la valeur de la tension différentielle est augmentée d'autant. Dans ce groupe peut-être comprise l'hypotension constatée lors des maladies infectieuses, comme le typhus par exemple, ainsi que chez les bronchitiques chroniques qui fatiguent leur myocarde par les incessantes quintes de toux. Ici l'élévation de la tension maxima ne se chiffre que par 2 à 4 centimètres de mercure. (Voir obs. XVI et XXII.)

Chez une troisième catégorie de malades, l'effet produit est inverse. Dans ces cas, il s'agit généralement d'hypertendus avec ou sans aortite, présentant une tension maxima de 18 ou 20 centimètres, et une tension minima de 10 à 12 centimètres de mercure. A la période d'insuffisance cardiaque progressive, avec les troubles fonctionnels comme la dyspnée d'effort, les palpitations, les douleurs précordiales, la tension artérielle augmente et peut dépasser les chiffres habituels de 4, 6, même 8 centimètres de mercure. A l'examen de ces malades, on constate généralement des signes physiques traduisant la souffrance des cavités droites, comme de la congestion du foie et des bases pulmonaires, souvent des œdèmes périphériques. Si, à ce stade de l'insuffisance cardiaque avec poussée d'hypertension, on traite les malades, et nous allons voir plus loin qu'ils sont justiciables du traitement à l'ouabaïne, on constate la chute de la tension, aussi bien de la maxima que de la minima, le second ou le troisième jour de la cure, progressivement ou au contraire assez rapidement, parce que les barrages périphériques sont levés. Parallèlement on constate l'amélioration des signes physiques et fonctionnels. Puis les valeurs pour la maxima et la minima s'arrêtent à des chiffres voisins de ceux que présentait le malade avant la période troublée. Il est inutile d'insister sur la signification de cette chute de la tension, qui est toujours d'un bon pronostic. (Voir obs. II et III).

Enfin, il y a une autre catégorie de malades où la tension artérielle est peu influencée.

Action diurétique de l'ouabaïne. — Aussi bien par la

voie intra-veineuse que par la voie buccale, l'ouabaïne a une puissante action diurétique. Cette dernière voie d'administration nous a donné des résultats remarquables. Par la voie rectale Le Hello a eu un succès des plus beaux, car il s'agissait de néphrite chronique avec grosse albuminurie et œdèmes généralisés ne cédant à aucune médication.

L'action diurétique se manifeste, habituellement, de vingt-quatre à quarante-huit heures après la première prise du médicament. Dans certains cas, il y a intérêt à associer à l'ouabaïne la théobromine, donnée pendant quelques jours à la dose de 1 à 2 grammes par jour.

Cette action diurétique de l'ouabaïne est due à un double mécanisme : à une action directe légère sur l'épithélium rénal d'une part, et d'autre part, à l'influence tonicardiaque : la force du moteur central de la circulation est augmentée et les échanges se font mieux. C'est le facteur mécanique.

L'abondance de la diurèse est en rapport direct avec les œdèmes que présentent les malades.

Nos observations cliniques, comme celles de Baraige, nous ont prouvé l'action favorable de l'ouabaïne sur l'excrétion de l'urée et surtout des chlorures et des phosphates, sans produire aucune irritation rénale.

Action sur la respiration. — Par son action tonicardiaque l'ouabaïne permet au myocarde de combattre les stases dans les différents organes et spécialement la stase pulmonaire, qui est accompagnée d'une dyspnée pénible, par diminution du champ de l'hématose, d'où heureux effet sur la respiration.

La dyspnée et l'essoufflement sont améliorés ou supprimés dans la majorité des cas. La toux s'atténue ou disparaît ; les sécrétions bronchiques sont diminuées et souvent des bronchites interminables, dues à la défaillance du myocarde, sont rapidement améliorées.

L'insomnie des cardiaques est favorablement influencée par la médication ouabainique. Tel malade qui n'avait pas pu dormir pendant des semaines retrouve son sommeil habituellement dès le second jour du traitement.

Des troubles psychiques, chez un artérioscléreux, dus à une mauvaise irrigation du cerveau par insuffisance des fonctions cardiaques, ont disparu à la suite du traitement par la solution d'ouabaïne. Une observation du Dr Magniel est démonstrative à ce sujet. (Voir obs. XXIII).

LE STROPHANTUS ET LA DIGITALE EN THERAPEUTIQUE CARDIAQUE

Nous ne ferons que suivre l'enseignement de notre Maître M. le Professeur Vaquez dans ces deux chapitres, tout en complétant ses indications par le nouveau mode d'emploi de l'ouabaïne, en solution alcoolique, par la voie buccale, et qui nous a donné de très beaux résultats cliniques.

Les travaux modernes ont montré que les phénomènes morbides, réunis sous la désignation commune d'asystolie, sont en réalité extrêmement complexes et qu'ils revêtent des modalités très différentes, suivant la région du cœur qui est principalement affectée, et suivant celle de ses propriétés qui est gênée dans son fonctionnement. Aussi a-t-on été amené à substituer au terme d'asystolie celui d'insuffisance cardiaque et de distinguer l'insuffisance cardiaque gauche de l'insuffisance cardiaque droite, l'insuffisance ventriculaire de l'insuffisance des oreillettes. D'autre part, et à mesure que nos notions se précisent, on tend, de plus en plus, à réserver à côté des troubles de la contractilité et de la tonicité du myocarde, si prédominants dans toute insuffisance cardiaque, une place aux troubles de la conductibilité et de

l'excitabilité, en raison du rôle important qu'ils jouent dans le syndrome asystolique.

Ces données nouvelles doivent naturellement avoir leur répercussion sur la façon dont il convient d'envisager les indications du traitement au cours des cardiopathies et d'interpréter leur mode d'action.

Réunir comme on le fait encore volontiers, sous la dénomination de toni-cardiaques les médicaments qui agissent favorablement sur le cœur, c'est sembler ignorer que chacun d'eux peut être doué d'une action pharmacodynamique particulière et que le cœur sain ou malade présente des réactions également spéciales, suivant le remède dont on fait usage.

Actuellement l'étude des médicaments cardiaques doit être basée sur une conception plus rationnelle. A propos de chacun d'eux il faut considérer, non le résultat objectif qu'il permet d'obtenir, mais plutôt la manière dont ce résultat est acquis et l'influence que le médicament exerce sur telle ou telle des propriétés du myocarde.

En procédant de la sorte, on s'aperçoit bientôt que la digitale, ce remède par excellence, n'est cependant pas complet, car s'il possède une puissance d'action remarquable sur la fonction chronotrope (fonction présidant au rythme du cœur) et la fonction dromotrope (fonction assurant la propagation régulière, dans tout le cœur, du stimulus moteur qui suscite ces battements), par contre son action sur la tonicité et la contractilité est à peu près nulle. L'observation clinique nous en donne d'ailleurs la preuve.

De l'avis de tous les auteurs, la digitale est surtout indiquée dans les cas où l'insuffisance cardiaque s'accompagne de cette arythmie particulière, appelée arythmie complète, caractérisée par une fréquence anormale des contractions et par la variabilité de leur amplitude.

Dans le cœur en état d'arythmie complète, les oreillettes sont le siège d'excitations répétées donnant naissance à des contractions, les unes énergiques et les autres débiles. Aussi les ventricules se contractent-ils eux-mêmes trop fréquemment et souvent à vide. Quand on prescrit la digitale à de pareils malades, celle-ci, agissant suivant la vertu qui lui est reconnue, modère la conductibilité intra-cardiaque, rend plus difficile le passage des contractions de l'oreillette au ventricule, bloque les plus faibles et laisse seules les fortes y parvenir. Elle permet ainsi à cette cavité de ralentir ses battements et de ne se contracter que sur une masse importante de sang ; la circulation s'améliore, les accidents de stase disparaissent ou diminuent ; le cœur n'est pas régularisé, mais la tachy-arythmie fait place à la brady-arythmie.

Les bons effets de la médication digitalique se reproduisent presque à coup sûr et de la même façon, aussi longtemps que les phénomènes de l'insuffisance cardiaque sont liés aux mêmes troubles dans le fonctionnement du cœur. C'est ce qui explique que chez les sujets atteints d'affections mitrales ils puissent être conjurés pendant fort longtemps sans qu'il y ait lieu de recourir à d'autres médicaments. Puis, un jour ou l'autre,

sans qu'il paraisse s'être produit de changement notable dans le syndrome morbide, sans qu'on puisse invoquer la présence d'un épanchement pleural ou d'un œdème périphérique trop important, formant, comme on l'a dit, un barrage périphérique, sans qu'il soit intervenu de processus infectieux, la médication digitalique devient inefficace, quelles que soient la dose et la forme pharmaceutique qu'on emploie.

C'est qu'un élément nouveau est intervenu, constitué par ce que les anciens auteurs appelaient l'asthénie du myocarde ou, en d'autres termes, par la perte du tonus myocardique, élément sur lequel la digitale n'a aucune prise. Notre observation. . . illustre d'une façon quasi expérimentale cette éventualité. Chez cette malade la tonicité du myocarde s'épuise périodiquement tous les cinq ou six mois, et, pour que la digitale puisse, agir chez elle de nouveau, il lui faut une cure d'ouabaïne, de réactivation, rendant l'efficacité d'action à la digitale.

Il n'en est plus de même quand l'insuffisance cardiaque coïncide avec une régularité à peu près complète du cœur et avec une dilatation excessive de ses cavités.

Potain et Merklen ont remarqué depuis longtemps, que dans ce cas la digitale n'avait aucune efficacité et qu'elle avait pour effet d'accroître encore la dilatation cardiaque. Merklen a noté de plus qu'il pouvait y avoir une sorte de dissociation dans l'action de la digitale, le ralentissement notable se manifestant, tandis que l'on voit s'aggraver les phénomènes de l'insuffisance cardiaque. La raison en est que la digitale, tout en diminuant le nombre des systoles, n'est pas capable d'agir sur la

tonicité du myocarde et que celui-ci, forcé de se contracter sur une masse de sang plus considérable, loin de diminuer de volume, doit nécessairement se dilater davantage.

Il est donc indiqué, quand on est en présence de cette variété d'insuffisance cardiaque, de renoncer à l'emploi de la digitale et d'avoir recours à des médicaments plus capables qu'elle d'agir sur la tonicité du myocarde. C'est ce qui avait conduit MM. Vaquez et ses élèves, Leconte et Lutembacher, de reprendre l'étude du strophantus et des strophantines au moment même où, en raison de leur trop grande activité, on semblait vouloir les abandonner.

Aussi se sont-ils servis tout d'abord des différentes préparations de strophantus, en les administrant par ingestion, mais devant leur inefficacité fréquente et les accidents d'intolérance, ont-ils eu recours à la voie intraveineuse, celle-ci leur paraissant particulièrement indiquée, à cause de la rapidité de son action, de la facilité d'introduire le médicament à dose massive dans l'organisme, ses effets devant alors se rapprocher de ceux obtenus par les physiologistes. Après avoir utilisé, puis abandonné les diverses strophantines livrées dans le commerce, ils se sont arrêtés à l'*ouabaïne* préparée par le professeur Arnauld et tirée du *strophantus gratus*, comme étant un produit stable, d'une cristallisation parfaite et d'une toxicité bien définie.

MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE DE L'OUABAIN ARNAUD

Jusqu'à ces temps derniers on n'avait employé que les injections pour l'administration de l'ouabaine, et ce sont les injections intra-veineuses qui étaient généralement pratiquées. Certains auteurs s'étaient servis des injections intra-musculaires et sous-cutanées. La voie buccale était considérée, jusqu'à présent, comme non utilisable à cause des phénomènes d'intolérance gastrique observés. Comme nous l'avons déjà vu, en étudiant l'action physiologique de l'ouabaine en ingestion, la voie gastrique donne, à la rapidité près, d'aussi bons résultats que la voie intraveineuse. Mais lors des premiers essais on s'était servi d'une solution aqueuse qui était, peut-être, pour quelque chose dans la production des phénomènes d'intolérance observés. Nous avons voulu tourner cette difficulté en nous servant d'une solution alcoolique d'ouabaine, qui fut très bien supportée, sans provoquer aux doses thérapeutiques aucun accident, tout en donnant lieu à l'action toni-cardiaque et diurétique cherchée. Enfin, la voie rectale est susceptible d'être employée dans certains cas spéciaux.

Nous allons passer en revue ces différents modes

d'administration, et en insistant sur la technique qu'il faudra suivre. En même temps nous donnerons les doses préconisées dans chaque cas particulier.

Injectons intra-veineuses :

La voie intra-veineuse est indiquée dans tous les cas où l'on veut obtenir une action rapide. Elle permet d'introduire le médicament à doses massives dans l'organisme, ses effets devant alors se rapprocher de ceux obtenus par les physiologistes.

Les solutions employées doivent être stérilisées à l'autoclave à 110° pendant une heure. Elles supportent facilement cette stérilisation et elles se conservent bien si on a soin d'employer des ampoules dont le verre est aussi peu alcalin que possible.

La technique des injections intra-veineuses présente quelques particularités qu'il est indispensable de connaître, afin d'éviter certains inconvénients qui consistent surtout dans des phénomènes douloureux.

L'ouabaïne est un produit assez irritant. Son contact avec le tissu cellulaire provoque des sensations pénibles et parfois une inflammation diffuse des téguments. Aussi doit-on avoir soin d'introduire bien exactement le liquide dans la veine, de choisir pour cela des veines saines, bien que quelquefois peu apparentes. Quand on fait l'injection dans des veines variqueuses et qui ont perdu leur élasticité, l'aiguille peut risquer de ne pas être suffisamment coincée dans le vaisseau et le liquide, bavant à son extrémité, trouve alors une issue facile dans le tissu périvasculaire.

Une autre précaution également nécessaire est de diriger l'aiguille parallèlement à la paroi veineuse et d'éviter qu'elle vienne en contact avec l'endoveine, sinon il peut encore survenir quelques phénomènes douloureux, très rares d'ailleurs et toujours beaucoup moins intenses que dans le cas précédent. Ces douleurs ne sont pas suivies de réaction inflammatoire locale. Elles ne restent pas limitées au lieu de l'injection et elles s'irradient d'ordinaire dans le bras, l'avant-bras ou la main, déterminent des sensations de fourmillement ou de lourdeur, et disparaissent assez rapidement. Ajoutons que ce n'est là qu'un petit incident dont il n'y a pas à tenir compte dans la pratique et qui ne doit en aucune façon faire renoncer au bénéfice des injections.

Technique à suivre : éviter toute pénétration du médicament dans le tissu cellulaire sous-cutané. L'injection sera faite avec une grande lenteur : cinq à sept minutes pour un centimètre cube de solution d'ouabaïne.

Choisir une des veines du pli du coude, de préférence la veine médiane céphalique. Aseptiser la peau par alcool-éther, puis teinture d'iode à 1/20. Placer à la partie moyenne du bras un lien dont le nœud simple peut être supprimé instantanément et sans aucune secousse, ou mieux le fixer avec une pince hémostatique ; ce lien sera suffisamment serré pour arrêter la circulation veineuse, mais laissera libre l'irrigation artérielle du membre.

Remplir la seringue. Faire affleurer à l'extrémité de son orifice la solution dont elle est remplie de façon à ce qu'aucune bulle d'air ne persiste. Limiter la course du piston à un demi

ou à un centimètre cube pour ne pas dépasser la dose de un quart ou de un demi-milligramme d'ouabaïne.

Choisir une aiguille dont la pointe ne soit pas émoussée et dont le biseau ne soit pas trop long, stérilisée et flambée. L'enfoncer obliquement de manière à ne perforer que la peau et la paroi antérieure de la veine. La veine piquée, et l'aiguille ayant pénétré dans sa lumière, relever légèrement l'aiguille maintenue parallèle au plan piqué, de façon à soulever un peu la paroi veineuse. On dégage ainsi l'aiguille, si par hasard elle avait transfixé la paroi postérieure du vaisseau ; de plus, de cette façon, l'injection se trouve considérablement facilitée, le vaisseau se trouvant tendu dans tous les sens (Prof. J. Sabrazès). Si la paroi postérieure était traversée, on verrait immédiatement se former un petit hématome sous-cutané. Il suffirait de retirer l'aiguille et de refaire la ponction à quelque distance. On reconnaît que l'aiguille est bien placée quand le sang s'écoule par son extrémité libre. Elle est maintenue immobile entre le pouce et l'index gauches. Adapter la seringue à l'aiguille. Le lien constricteur du bras est enlevé.

Pousser l'injection avec une extrême lenteur.

L'injection faite, aspirer 1 ou 2 centimètres cubes de sang de manière à « rincer » l'aiguille et la seringue, sinon, avec les quelques gouttelettes de sang qui, fatalement, passent de la veine dans le tissu cellulaire péri-veineux, un peu de solution médicamenteuse non encore entraînée par le sang refluerait et il en résulterait des douleurs persistantes assez pénibles. Retirer l'aiguille avec précaution. Légère malaxation de la paroi veineuse. Un peu de teinture d'iode et petit pansement.

Posologie. — La posologie de l'ouabaïne administrée par la voie intra-veineuse a été fixée par MM. Vaguez

et Lutembacher et c'est celle que l'on suit généralement.

La dose utile est d'un demi-milligramme en solution dans un centimètre cube d'eau. Celle d'un quart de milligramme est à peine efficace. On peut cependant y avoir recours lorsque le temps ne presse pas ou dans le but de tâter la susceptibilité du sujet, de favoriser l'accoutumance et de rendre absolument inoffensive l'injection ultérieure d'un demi-milligramme. Si on dépasse cette dose, on s'expose à quelques inconvénients : sensation de malaise, état nauséeux et même vomissements. Néanmoins chez des sujets robustes, vigoureux, qui ont bien supporté la première injection, il n'y a aucun danger à arriver jusqu'à trois quarts de milligramme.

A moins de circonstances spéciales, dont nous parlerons plus loin, la seconde injection d'un demi-milligramme doit être pratiquée vingt-quatre heures après la première et être suivie d'une troisième et au besoin d'une quatrième au même intervalle. En général il faut s'arrêter là, car parfois dès la troisième injection on voit survenir les phénomènes d'intolérance que nous avons signalés et qui doivent faire suspendre la médication.

Une autre manière de procéder, en ce qui concerne les doses à employer, est celle préconisée par M. Leconte, qui conseille de n'employer que des doses d'un quart de milligramme par injection. Dans ce cas M. Leconte a l'habitude de faire une série de quatre injections à vingt-quatre heures d'intervalle, suivies de

quatre à huit autres, espacées de deux à trois jours.

Souvent les accidents de l'insuffisance cardiaque régressent entièrement après le premier traitement, ou bien il est nécessaire d'en recommencer un autre après huit à dix jours, ou bien encore il peut être indiqué d'en compléter les effets en reprenant la médication digitale.

Des cures d'entretien intermédiaires devront être faites régulièrement, plus ou moins éloignées suivant que le myocarde a plus ou moins récupéré sa capacité de travail, et constituées suivant les cas par de petites cures de digitale, de la solution alcoolique d'ouabaïne ou encore de spartéine.

Les voies intra-musculaire et sous-cutanée ont été utilisées par un certain nombre d'auteurs (E. Zueblin, E. Donzelot, W. Aube). M. Donzelot a pratiqué les injections sous-cutanées en se servant d'un mélange de la solution d'ouabaïne et de 1 centimètre cube d'une solution de novocaïne au centième. Il conseille de faire l'injection dans la région coxo-fémorale ou lombaire, en plein tissu cellulaire sous-cutané, en prenant soin d'éviter de pousser le liquide, superficiellement dans le derme, profondément dans l'aponévrose musculaire. Aussi bien pour l'injection sous-cutanée que pour l'intra-musculaire, et malgré le conseil donné par Bailey de faire après celle-ci un léger massage de la région injectée, l'injection d'ouabaïne n'est pas complètement indolore, les douleurs occasionnées sont plus ou moins vives, suivant la susceptibilité du malade. En dehors de cet inconvénient, l'action, pour ne pas être aussi

rapide que par la voie intra-veineuse, est aussi efficace (1).

La voie buccale. — Nous avons vu que la solution aqueuse d'ouabaine avait donné lieu d'après MM. Vaquez et Lutembacher à des phénomènes d'intolérance gastrique.

Nous nous sommes servis de la solution alcoolique suivant la formule ci-dessous, qui nous a donné pleine satisfaction à tous les points de vue (2).

Ouabaine cristallisée Arnaud	1 gramme
Alcool à 95°	540 c. c.
Glycérine	333 c. c. 40
Eau distillée	145 c. c.

Un centimètre cube de cette solution donne 50 gouttes au compte gouttes normal.

Cinquante gouttes contiennent un milligramme d'ouabaine.

Cinq — — — 1/10 — —

Cette préparation est comparable, quant à la teneur en substance active, à la solution alcoolique de digitaline cristallisée. Cette nouvelle préparation est appelée à remplacer toutes celles à base de strophantus, dont la teneur en principe actif est très mal connue et très variable pour chacune d'elles. Ainsi le médecin aura à

1. M. le professeur Minet, de Lille, vient de préconiser une solution d'ouabaine scuro-glucosée, qui d'après lui serait presque indolore.

2. C'est le Laboratoire Nativelle qui a gracieusement mis à notre disposition les diverses préparations d'ouabaine Arnaud, qui ont servi tant pour nos recherches physiologiques que cliniques. Nous lui exprimons à cette place nos meilleurs remerciements.

sa disposition une solution stable, bien dosée et très maniable, tout en donnant lieu à une action toni-cardiaque et diurétique indubitable.

Avant de déterminer les doses à employer, nous croyons utile de montrer, par une étude détaillée, la possibilité de recourir à des doses relativement élevées.

En partant des données expérimentales, et même en sous-estimant considérablement les valeurs obtenues, nous constatons que l'écart entre la dose mortelle, par la voie intra-veineuse et la voie digestive, est très grand. Prenons comme exemple le chien : nous savons que la dose mortelle, dans ce cas, est de 0 mgr. 15 par kilogramme d'animal et par la voie intra-veineuse. Pour provoquer la mort du chien, par la voie gastrique, il faut trente fois plus de substance active.

Voyons ce qui se passe chez l'homme. Avec les mêmes coefficients de toxicité, il faudrait, pour provoquer des accidents mortels, par la voie intra-veineuse, chez un individu pesant 60 kilos par exemple, environ un centigramme d'ouabaïne. Mais personne n'a pensé à administrer une telle dose. D'ailleurs, notre Maître M. le professeur Vaquez a déterminé, comme nous venons de le voir et après une longue expérience clinique, de $1/4$ à $1/2$ milligramme les doses usuelles.

Puisque par la voie intra-veineuse l'individu malade peut supporter sans aucun inconvénient la quantité de un demi-milligramme, on pourra lui administrer 20 ou 30 fois cette même dose, sans crainte d'accidents toxiques, soit un centigramme à un centigramme et demi.

Nous n'avons jamais eu recours en clinique à d'aussi

fortes doses. Nous n'avons pas dépassé, d'une façon habituelle, un à trois milligrammes de substance active, soit 50 à 150 gouttes de la solution alcoolique, données pendant deux, trois ou quatre jours. Chez un malade nous avons donné sept milligrammes en trois jours, soit 350 gouttes, sans aucun inconvénient. Pour donner un exemple des doses que l'on a pu administrer, mais que nous ne conseillons pas d'employer, nous citerons le cas de K. Hochheim (1) qui a pu donner en potions de un centigramme et demi à trois centigrammes par vingt-quatre heures, de la G strophanthine Thoms, sans avoir noté d'accidents alarmants.

Dans tous les cas où nous nous sommes servis de la solution alcoolique d'ouabaïne, et ils ont dépassé la centaine, nous n'avons constaté aucun accident d'intolérance.

D'ailleurs, l'action élective de l'ouabaïne sur le myocarde est tellement puissante, que des doses infinitésimales suffisent à la provoquer. L'action cardio-tonique a été obtenue avec les doses moyennes, ainsi qu'une action diurétique certaine comme le montrent la diminution des dimensions du cœur à la radioscopie et les courbes de diurèse de nos malades.

On a comparé cette action élective à celle que possèdent certaines substances en teinture, ou à celle des toxines se fixant sur les tissus de l'organisme vivant, comme par exemple l'affinité de la toxine tétanique pour le système nerveux. N'y aurait-il pas lieu de com-

1. Hochheim, *Zentralblatt für innere Medizin*, 1906, n° 3, p. 65.

parer cette action des quantités minimales d'ouabaïne, à l'action catalytique que possèdent certaines substances, pour mettre en marche tout un système de réactions biologiques. Elles agiraient en rétablissant l'équilibre des éléments interatomiques, équilibre qui a été interrompu et a amené un remaniement de la distribution des atomes de la molécule. Ainsi toutes les réactions de ce complexe pourront être comparées à des phénomènes physico-chimiques. Comme le dit fort bien Achalme, il y aurait lieu de compléter la chimie ionique ordinaire par la chimie électronique qui serait susceptible de donner une interprétation simple et concrète du mécanisme encore inexplicable des phénomènes catalytiques.

*
* *

Pour revenir à la posologie de la solution alcoolique d'ouabaïne, nous croyons pouvoir recommander trois modes d'emploi, chez l'adulte :

1° *Doses fractionnées et prolongées.* — Elles seront données quand on recherche un effet cardiotonique soutenu et prolongé, comme dans les insuffisances cardiaques au début. On donnera de X à XX gouttes par jour et pendant cinq à dix jours. Le malade sera mis à un régime léger, lacto-végétarien par exemple et ne sera pas astreint à garder le lit. Ces doses ne présentent aucun danger d'accumulation.

2° *Doses moyennes.* — Elles seront employées dans l'insuffisance cardiaque confirmée ou quand on cherche la réactivation de la digitale. Dans ces cas la prépara-

tion du malade est de rigueur ; il sera mis au repos au lit ; mis au régime lacté ou régime hydrique réduit, suivant le cas ; on lui administrera une purgation drastique avant de commencer le traitement à l'ouabaïne. Suivant les cas, on pratiquera une saignée ou on posera des ventouses scarifiées. Les barrages périphériques (ascite, hydrothorax) seront levés et, sur le malade ainsi préparé, on pourra procéder à l'administration de l'ouabaïne. On donnera de XXV à L gouttes de la solution alcoolique par jour et pendant trois à cinq jours.

3° *Doses massives.* — Enfin dans certains cas on pourra donner, après la préparation habituelle, et alors une large saignée est presque toujours indiquée, de L à CL gouttes par jour et pendant deux ou trois jours, tout en surveillant le malade, et en arrêtant la médication s'il survenait des accidents d'intolérance, des nausées, par exemple.

Quel que soit le mode employé, il faudra avoir soin de fractionner les doses de la journée en deux ou trois prises, et de les donner dans du lait ou une tasse d'infusion. C'est une précaution utile, qui permet d'éviter, en diluant convenablement la solution, l'irritation possible de la muqueuse gastrique. La solution alcoolique d'ouabaïne ne possède pas le goût amer des autres préparations à base de strophanthus et est accepté sans répugnance.

Chez les enfants : nous n'avons pas d'expérience clinique à ce sujet, mais nous basant sur nos observations sur l'adulte, nous croyons que pour chaque cas particulier il faut tenir compte du poids du petit malade et

ne pas dépasser I à II gouttes par kilogramme de poids.

E. Bellon a montré, dans sa thèse, que l'on pouvait se servir de comprimés d'ouabaïne, qui lui ont donné de bons résultats et ont été bien tolérés. Chaque comprimé est dosé au 10^e de milligramme, avec lactose comme excipient suivant la formule :

Ouabaïne Arnaud cristallisée.	1/10 de milligr.
Lactose.	0 gr. 10

La dose utile chez l'adulte serait de 6 comprimés par jour, donnés par deux, en trois fois dans les vingt-quatre heures. On peut la renouveler pendant quatre à cinq jours, quelquefois plus longtemps s'il est nécessaire.

La voie rectale. — La voie rectale permet l'absorption plus rapide de l'ouabaïne, environ une heure, tandis que la voie gastrique demande en moyenne deux heures. On aura recours à la voie rectale dans les cas d'urgence, comme l'insuffisance aiguë du cœur gauche avec œdème aigu du poumon, surtout si l'on n'a pas pu trouver une veine convenable pour pratiquer l'injection.

Dans ce cas, on pourra se servir de la solution alcoolique, ou bien du contenu de deux à quatre ampoules pour injection intra-veineuse, que l'on diluera dans environ 50 centimètres cubes d'eau, en y ajoutant une dizaine de gouttes de laudanum de Sydenham, pour éviter l'irritation possible de la muqueuse rectale.

La dose à employer ne sera pas supérieure à un milligramme, mais il est préférable de n'employer pour commencer qu'un demi-milligramme à la fois quitte à

recommencer au bout de six heures, s'il y a extrême urgence.

Le lavement médicamenteux sera précédé d'un lavement évacuateur. On se servira d'une poire en caoutchouc pour l'administration du lavement. Avant de retirer la canule du rectum, il sera utile de laver la poire de caoutchouc, avec une dizaine de centimètres cubes d'eau, qui entraînera les dernières traces du médicament.

Voici une formule de lavement :

Solution alcoolique d'ouabaïne cristallisée. XXV ou L gouttes.
(Ou bien : Deux ou quatre ampoules d'ouabaïne à 1/4 de milligr.).
Laudanum de Sydenham X ou XX gouttes.
Eau 50 c. c.

INDICATIONS DE L'OUABAIN ARNAUD

Il résulte des considérations exposées précédemment que l'ouabaine convient surtout aux cas où la digitale est inefficace : soit que son activité soit radicalement nulle, soit qu'elle le soit devenue après un temps plus ou moins long. La première éventualité concerne des sujets atteints de distension aiguë du cœur, la seconde des individus porteurs de cardiopathies chroniques ou de myocardite dégénérative arrivées à la phase dite d'irréductibilité. Nous les examinerons successivement.

INSUFFISANCE AIGUE DU CŒUR GAUCHE

L'ouabaine est par excellence le médicament de la distension aiguë du cœur, que celle-ci se manifeste par l'accès d'angine de poitrine de décubitus avec sa douleur violente ou par l'accès d'œdème pulmonaire avec son expectoration sanglante et albumineuse, et cette montée de râles dans la poitrine qui en fait un accident si redoutable.

Dans ce cas on suivra la technique suivante : on pratiquera tout d'abord une saignée générale, large, copieuse, de 400 à 500 centimètres cubes, puis on fera

une injection d'un demi-milligramme, que l'on renouvelera à deux ou trois reprises à vingt-quatre heures d'intervalle. Très souvent la première injection produit dans les heures qui suivent une amélioration très remarquable. La douleur et la dyspnée diminuent, l'angoisse s'atténue, le malade déclare se sentir mieux à l'aise, respirer plus librement, et très souvent il retrouve le calme ou même le sommeil perdu depuis longtemps. Si, malgré l'injection, les phénomènes morbides restent aussi menaçants, il ne faut pas hésiter à avancer le moment de la seconde injection, et la pratiquer six heures après, à un quart ou un tiers de milligramme.

Le premier effet de l'ouabaïne est d'ordinaire de relever la pression artérielle, cela quelquefois très peu de temps après l'injection. On peut voir alors, chez des sujets antérieurement hypertendus, la pression artérielle remonter de 5 à 10 centimètres alors qu'elle était tombée de 23 à 24 centimètres de mercure à 8 ou 9 centimètres au moment de la crise. Parfois même la pression se reconstitue entièrement dans les jours suivants. Quand, malgré les injections, elle n'a aucune tendance à remonter, le pronostic doit être considéré comme très grave.

Le taux des urines s'élève rapidement, surtout si l'on a soin de donner simultanément un à deux grammes de théobromine. Quelquefois la diurèse ne s'amorce qu'après la troisième injection. Son abondance est d'ailleurs proportionnelle à l'intensité des œdèmes et, dans le cas où nous nous sommes placés, elle n'est pas toujours très grande, car on sait que les œdèmes sont d'or-

dinaire peu marqués quand c'est le cœur gauche qui est insuffisant.

En même temps les battements du cœur se ralentissent, sinon de suite, du moins à la fin du traitement ; le rythme cardiaque reprend sa régularité ; les extrasystoles, s'il en existait, ou le bruit de galop disparaissent et l'on cesse d'entendre les souffles d'insuffisance fonctionnelle entendus antérieurement. Il n'est pas douteux que ces phénomènes soient en rapport avec une diminution du volume du cœur, comme en font foi nombre d'examens radioscopiques que nous avons pu pratiquer chez des sujets avant et après la période de traitement, dont nous rapporterons quelques exemples à la fin de ce travail.

Mais il ne faudrait pas croire que la distension aiguë du cœur soit toujours enrayée aussi facilement par le traitement à l'ouabaïne. Il est des cas où la guérison n'est qu'incomplète et où une seconde cure est nécessaire. D'ailleurs, notre Maître M. le professeur Vaquez conseille de la pratiquer même si les malades sont en bon état, avant de leur permettre de reprendre leur activité. Dans ce dernier cas, nous croyons que l'on pourra remplacer avantageusement la voie veineuse par la voie buccale et donner au malade, pendant trois jours consécutifs, 10 gouttes de la solution alcoolique d'ouabaïne. Ainsi, le malade n'étant plus sous la menace d'accidents graves, pourra bénéficier de la médication, sans subir les inconvénients des injections. Il en est d'autres, enfin, où il est utile de recourir ultérieurement à un traitement par la digitale. Mais ce traitement ne doit pas

être prescrit au hasard. Il répond, lui aussi, à des indications rationnelles.

Quand, après un accès de dilatation aiguë du cœur, la pression est revenue à son chiffre, sinon normal du moins satisfaisant, et quand le rythme du cœur a repris sa régularité, il n'y a pas lieu de faire de traitement digitalique. Celui-ci est indiqué au contraire lorsque malgré la sédation des accidents, le cœur est resté rapide, lorsque cette rapidité coïncide avec l'irrégularité des pulsations, en un mot lorsqu'il y a arythmie complète. Dans ce cas, la digitale retrouve toute son activité et il n'est plus à craindre que l'on observe les phénomènes de l'action dissociée décrits par Merklen, puisque la tonicité myocardique a été reconstituée grâce à l'emploi préalable de l'ouabaïne.

La médication par l'ouabaïne ne saurait naturellement convenir à tous les cas de dilatation aiguë du cœur. Parmi ses contre-indications, la première est constituée par la coexistence d'une sclérose rénale qui n'est pas rare chez les sujets âgés, présentant d'autre part une élévation anormale de la pression artérielle. Chez eux, l'insuffisance cardiaque peut n'être qu'au second plan ou n'intervenir que comme une sorte d'épiphénomène au cours d'une affection généralisée du système artériel, et l'ouabaïne pourrait, tout en amenant une sédation de quelques-uns des accidents, être suivie de graves dangers en raison du trouble de la perméabilité rénale. La plupart des cas de mort notés jadis après l'emploi de la strophantine avaient trait à des faits de cet ordre.

Toutefois l'existence de lésions rénales n'est pas un

motif qui doit faire renoncer complètement à l'usage de l'ouabaïne, si l'on s'est assuré d'autre part que certains des accidents sont imputables à la défaillance du cœur. Mais il faut agir alors avec une très grande prudence et tâter la tolérance du malade en pratiquant une première injection d'un quart de milligramme suivie, seulement vingt-quatre heures après, d'une autre injection d'un quart de milligramme, et si elles sont bien supportées, on pourra faire le troisième jour une injection d'un demi-milligramme.

Une autre contre-indication résulte de l'état avancé des cachexies cardiaques par suite de myocardite dégénérative ou de myocardite scléreuse à la phase de dilatation avec insuffisance hépatique et rénale.

Enfin, une recommandation importante à signaler, c'est qu'on ne doit pas administrer l'ouabaïne à un malade peu de temps après une cure digitalique, ce qui pourrait provoquer, sinon des accidents graves, du moins des phénomènes d'intolérance rapide. Le mieux est d'attendre qu'il se soit écoulé trois ou quatre jours depuis la cessation du traitement digitalique. Mais l'inverse n'est pas à craindre, et l'on pourra sans inconvénients faire suivre de près, le lendemain même, la cure d'ouabaïne par celle de digitale.

OBSERVATION I

(Due à MM. VAQUEZ et LUTEMBACHER, *Archives des mal. du cœur*, Oct. 1917).

Insuffisance aiguë du cœur gauche chez un hypertendu. Amélioration immédiate par l'ouabaïne; la pression tombée à 15, remonte à 25.

M. B..., homme de 56 ans, sans antécédents particuliers, gros mangeur, vient à la consultation du jeudi, frès dyspnéique, en imminence d'œdème aigu du poumon; le cœur est rapide, à 120; quelques extrasystoles; ébauche de galop, clangor aortique; pression 18-12; œdèmes des jambes. A la radioscopie, cœur volumineux; le foie est un peu gros, non douloureux. Malgré les conseils, refuse d'entrer à l'hôpital, mais quelques jours après il est admis d'urgence avec tous les signes d'une grande insuffisance du cœur gauche, œdème pulmonaire, dyspnée intense, tachy-arythmie, souffle mitral; la pression est tombée à 15. Saignée de 800 grammes, ventouses scarifiées, injection d'un demi-milligramme d'ouabaïne. L'amélioration survient aussitôt; le soir, le malade dort, le lendemain la pression est à 18, la dispnée a presque complètement disparu, on perçoit encore le souffle de la mitrale, quelques rares extrasystoles, le pouls est à 100. Les urines sont encore peu abondantes, la diurèse ne s'amorce qu'après la troisième piqûre d'ouabaïne et 2 grammes de théobromine par vingt-quatre heures. A ce moment le souffle mitral a disparu, il persiste seulement quelques extra-systoles, le pouls est à 90. La pression est remontée à 25-13. Les œdèmes disparaissent progressivement. On pratique

une quatrième injection d'un demi-milligramme ; à ce moment la radioscopie montre une diminution du volume du cœur. Les urines son abondantes et la diurèse se poursuit dans les jours suivants. Le malade sort de l'hôpital en équilibre circulatoire après une deuxième série de trois piqûres d'ouabaïne (chaque jour un demi-milligramme) faites systématiquement quinze jours après la première série (1).

INSUFFISANCE PROGRESSIVE DU CŒUR GAUCHE

L'indication que nous venons d'étudier est un épisode subit, dramatique de l'insuffisance ventriculaire gauche, relativement rare en pratique. Avant d'en arriver là, cette insuffisance se manifeste pendant longtemps par des symptômes propres et elle est justiciable d'un traitement actif par l'ouabaïne.

Parmi les signes précurseurs de l'insuffisance du ventricule gauche, le plus important est une dyspnée douloureuse, provoquée par la marche ou les efforts qui font naître l'anhélation, bientôt suivie, si le sujet ne s'arrête pas, d'une constriction rétro-sternale des plus pénibles et d'irradiations douloureuses dans les épaules, le dos et surtout le bras gauche. Il semble que certains efforts, comme ceux du coït et de la défécation, provoquent plus volontiers cette sorte de dyspnée.

1. La tension artérielle de toutes nos observations a toujours été prise avec le sphygmotensiophone de M. le professeur Vaquez et par la méthode auscultatoire.

D'autres fois le premier symptôme d'alarme apparaît à l'occasion d'une maladie intercurrente, grippe ou bronchite banale, sous la forme d'accès d'oppression et d'une toux spasmodique ou quinteuse que n'expliquent pas les signes objectifs, toux qui souvent est accompagnée de crachats spumeux et striés de sang.

Dans cette période prodromique, les troubles cardiaques sont constitués par des palpitations ou des crises de tachycardie associées à une tension douloureuse de l'épigastre et par des irrégularités extrasystoliques d'abord espacées, puis de plus en plus fréquentes à l'approche de l'insuffisance ventriculaire.

Les signes objectifs consistent d'ordinaire dans l'accélération des battements du cœur, un rythme de galop et, parfois, dans une élévation anormale et soudaine de la pression artérielle.

La tachycardie dépasse rarement 110 à 120 pulsations à la minute, mais elle a ceci de particulier que le pouls reste presque toujours supérieure au chiffre de 80. Elle indique que l'hypertrophie ventriculaire n'est plus capable de lutter contre les résistances périphériques, que le cœur commence à se dilater et supplée à l'énergie déficiente de ses parois par l'augmentation du nombre de ses battements.

Le bruit de galop a la même signification et indique que l'hypertrophie cardiaque s'est compliquée de dilatation.

Done, la réunion des signes précédents : tachycardie, arythmie extrasystolique, bruit de galop, forme une triade symptomatique importante à connaître, car elle

fait souvent prévoir l'imminence de l'insuffisance du ventricule gauche (Vaquez). Parfois, à l'approche de la crise il se produit une élévation soudaine de la pression maxima qui constitue d'ailleurs moins un signe prémonitoire de la crise que sa cause provocatrice.

La durée de la phase prodromique varie de quelques jours à plusieurs mois et même plus.

Cette période de l'insuffisance ventriculaire gauche est justiciable du traitement par l'ouabaïne. Ici on pourra recourir soit à la voie intra-veineuse, soit à la voie digestive. Comme les accidents ne sont pas menaçants on aura le temps de préparer le malade. Nous croyons qu'il y aura lieu de suivre la technique suivante : après avoir mis le malade au lit et au lait, un litre et demi de lait par jour, on lui administrera une purgation drastique ; puis on fera une émission sanguine moyenne, de 200 à 300 centimètres cubes, que l'on pourra remplacer par des ventouses scarifiées appliquées aux deux bases pulmonaires dans le cas de stase. Puis on donnera au malade, pendant quatre jours, un quart de milligramme d'ouabaïne par injection intra-veineuse, ou bien on donnera par la bouche XXX à L gouttes par jour de la solution alcoolique d'ouabaïne, et ceci pendant trois ou quatre jours. Il y a intérêt à faire suivre la médication ouabaïnique par l'administration de un à deux grammes de théobromine.

L'action du traitement, d'ordinaire, ne se fait pas attendre. Dès le lendemain il y a une amélioration notable. La douleur précordiale et la dyspnée diminuent ; le malade déclare se sentir beaucoup mieux ; il a pu

dormir, lui qui n'avait pas bien reposé depuis un temps plus ou moins long.

Comme effet objectif, on constate un ralentissement du pouls qui se régularise et se maintient autour de 70 à 80 pulsations à la minute. Ici, l'action de l'ouabaïne sur la pression artérielle est tout à fait opposée à ce qui se produit dans l'insuffisance aiguë du cœur gauche. La poussée d'hypertension, caractérisée par une élévation de la maxima et de la minima qui chez un de nos malades avaient atteint 250 et 100 millimètres de mercure, est enrayée et l'on voit, sous l'influence du traitement, les chiffres baisser parallèlement avec l'amélioration des signes fonctionnels et se stabiliser comme chez notre malade, à 180 et 65 millimètres de mercure. Cette descente de la tension artérielle est due à l'action tonocardiaque du médicament, qui a permis au cœur de lutter et de surmonter les résistances périphériques.

La diurèse s'établit rapidement et souvent on voit le taux des urines s'élever de 500 à 3.000 grammes le deuxième ou le troisième jour qui suit le début du traitement. L'abondance de la diurèse est conditionnée par l'existence d'œdèmes plus ou moins grands ou même par l'infiltration viscérale — phase de pré-œdème. Dans ce cas la pesée régulière du malade montre l'abaissement rapide de son poids. Ici aussi, l'examen radioscopique révèle une diminution des dimensions du cœur, comme le montrent les nombreux cardiogrammes pris avant et après le traitement.

Si les troubles n'ont pas régressé après une première cure, il est indiqué d'en pratiquer une seconde et même

une troisième, aux mêmes doses, à huit ou dix jours de distance. Pendant ce temps le malade sera soumis au repos et au régime lacté.

OBSERVATION II

Grande insuffisance du cœur gauche avec poussée d'hypertension, maxima 25, minima 10; aortite chronique, double lésion aortique. Amélioration par les injections d'ouabaïne; la pression tombe à maxima 18, minima 6,5 (voir fig. 5).

Bl... Paul, homme de 52 ans, entre à l'hôpital le 26 décembre, salle Rabelais, lit 19, pour dyspnée intense. Aucune maladie aiguë. Wassermann négatif en 1919. Le début des accidents actuels remonte à l'âge de 45 ans: le malade avait de la dyspnée après la marche et les fatigues, prenant l'aspect de crises de suffocation accompagnées de palpitations pénibles.

En 1919 il vient consulter dans le service de M. le professeur Vaquez et on lui constate: une double lésion aortique; cœur très augmenté de volume, de l'hypertension artérielle. Depuis, les crises de suffocation deviennent plus violentes et plus fréquentes. La dyspnée de décubitus s'installe. Pas de douleurs précordiales. Œdème malléolaire le soir. Le malade se lève deux ou trois fois la nuit pour uriner.

27 décembre. — Le malade est très dyspnéique: R: 60 à la minute. Poids: 91 kgr. 500. Pouls: 80, régulier, bondissant et défaillant. T. A. 25,5/9,5. A l'examen du cœur: double souffle aortique; bruit de galop. L'orthodiagramme du 26 décembre montre: hypertrophie considérable des ventricules, à prépon-

dérance gauche ; forte dilatation de l'aorte avec maximum à l'origine.

Voici les diamètres :

Longitudinal 21 cm. 2
 Transversal. . . . 20 cm. 7
 de la base D'. G. : 17 cm. 5
 Corde V. G. . . . 13 centimètres, flèche 3 cm. 4.
 Corde V. D. . . . 18 cm. 5.

Appareil respiratoire : sub-matité aux bases, avec nombreux râles de congestion..

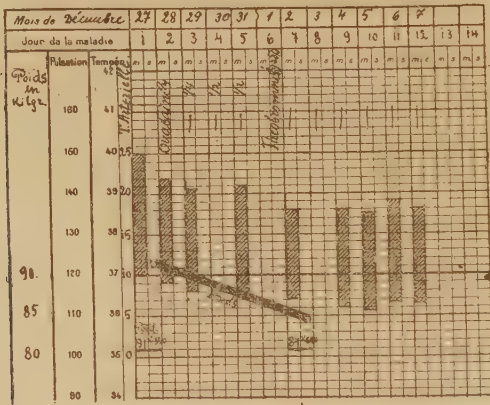


FIG. 5. — (Obs. II). Chute progressive de la tension artérielle sous l'influence de l'ouabaine Arnaud.

Abdomen : gros foie douloureux. Quatre travers de doigt sous les fausses-côtes ; pas d'ascite.

Appareil urinaire : nicturie, albuminurie légère.

Système nerveux : rien de particulier, réflexes normaux. Insomnie.

Ce jour même, nous avons fait une saignée de 400 grammes au pli du coude. Purgation énergique. Injection de pantopon, 0 gr. 01.

28 décembre. — Amélioration sensible. Pouls : 80. Sous l'influence de la saignée et de la purgation la dyspnée est moindre : R : 36. T. A. 22,9.

Ouabaïne $\frac{1}{4}$ de milligramme en injection intra-veineuse. Théobromine 0 gr. 75.

29 décembre. — Le malade n'est plus dyspnéique : R : 16. Pouls : 76 régulier. Sommeil normal pour la première fois. Au cœur : mêmes signes, le galop persiste. Le foie est encore gros, mais moins douloureux. T. A. 20,5/8,

Ouabaïne $\frac{1}{4}$ milligramme. Théobromine 0 gr. 75.

30 décembre. — Ouabaïne $\frac{1}{2}$ milligramme. Théobromine 0 gr. 75.

31 décembre. — Ouabaïne $\frac{1}{2}$ milligramme. Théobromine 0 gr. 75.

L'amélioration est nette. Le malade n'est plus dyspnéique. R : 16. Galop léger, inconstant. T. A. 21/7,5. Pouls : 78, régulier.

Le malade, qui ne pouvait pas faire sa toilette seul, depuis plus d'un mois, à cause de douleurs qu'il éprouvait en levant les bras, peut faire maintenant tous les mouvements.

2 janvier 1922. — L'amélioration continue. T. A. 18/7. Nous n'avons pas encore parlé de la diurèse, parce qu'il y avait des urines perdues, mais le poids du malade a baissé de 6 kgr. 900 depuis son entrée. Aujourd'hui il pèse 84 kgr. 600. Nous ne constatons plus de galop à l'auscultation du cœur.

7 janvier. — L'amélioration se maintient. T. A. 18/6,5. Pouls : 70, régulier. Pas de bruit de galop. Le malade quitte l'hôpital.

La radio du 6 janvier montre une diminution des dimensions du cœur: tous les diamètres accusent une diminution de 1 centimètre.

Le malade revient à la consultation du lundi le 7 mars avec les mêmes symptômes que la première fois. La tension est 26/10. Jugeant son état assez grave nous lui conseillons d'entrer dans le service pour être traité sérieusement.

Après la préparation habituelle, mais sans la saignée, il est soumis à une cure d'ouabaïne (en ingestion), trois fois cinquante gouttes en trois jours. L'amélioration ne se fait pas attendre. La tension a baissé à 18/5,5 le lendemain de la fin de la cure ; les troubles fonctionnels ont presque disparu, et en même temps la diurèse qui était de 750 grammes par vingt-quatre heures est montée à 1.500.

Cette observation confirme ce que nous avons dit au sujet de la poussée d'hypertension et de l'influence favorable qu'exerce sur elle la cure d'ouabaïne. D'autre part, elle est d'autant plus précieuse, qu'elle montre chez le même malade à deux mois de distance, que l'action produite par l'ouabaïne introduite par la voie veineuse est en tous points comparable à celle produite par la solution d'ouabaïne, prise en ingestion. Elle justifie aussi ce que nous avons dit que les insuffisances progressives du cœur peuvent très bien bénéficier de la cure par la solution d'ouabaïne.

OBSERVATION III

Aortite syphilitique; insuffisance cardiaque. Poussée d'hypertension. Amélioration par la solution d'ouabaïne : la pression artérielle : maxima 21, minima 7,5 à l'entrée, revient à son taux habituel : maxima 16, minima 6. Diurèse abondante.

D... Auguste, âgé de 57 ans, journalier, entre dans le service de M. le professeur Vaquez, le 7 janvier 1922, pour dyspnée d'effort et de décubitus, palpitations et œdèmes aux membres inférieurs. Antécédents, syphilis à 16 ans; Wassermann + + +, en juillet 1921, fait dans le service. Début des accidents actuels en juin 1920 par bronchite, puis dyspnée d'effort très marquée; palpitations et douleurs précordiales l'obligent de cesser tout travail.

Le malade fait de nombreux séjours dans les hôpitaux et est traité à la digitaline, avec amélioration pour quelque temps, puis, à chaque reprise du travail, nouvelle rechute.

Actuellement le malade présente de la dyspnée d'effort et de décubitus; des palpitations; de l'œdème qui a envahi les membres inférieurs jusqu'au siège; il se plaint d'insomnie et d'une toux fréquente qui le fatigue beaucoup; il a des douleurs précordiales et une sensation de poids à l'épigastre. Le pouls est rapide, 100, régulier; la pression artérielle : maxima 21, minima 7,5; les bruits du cœur sont sourds, avec double souffle au foyer aortique. La radioscopie montre : une hypertrophie modérée du ventricule gauche; grosse dilatation du V. D. et O. D., ainsi que de la veine cave supérieure. Les diamètres :

D. L. : 18 cm. 5 ; D. T. : 19 cm. 8 ; D. V. D. : 19 cm. 5 ;
D. V. G. : 11 centimètres ; sa flèche : 2 cm. 4. Aux deux bases
pulmonaires, de nombreux râles de congestion. Pas de leuco-
plasie buccale. Gros foie douloureux, descend jusqu'à l'ombilic.
Du côté du système nerveux : réflexe rotulien diminué ; réflexe
achilléen gauche aboli, pupilles normales. Urines rares, ni albu-
mine, ni sucre.

Le malade est mis au lit, au lait (un litre et demi), purgé à
l'eau-de-vie allemande, et il reçoit :

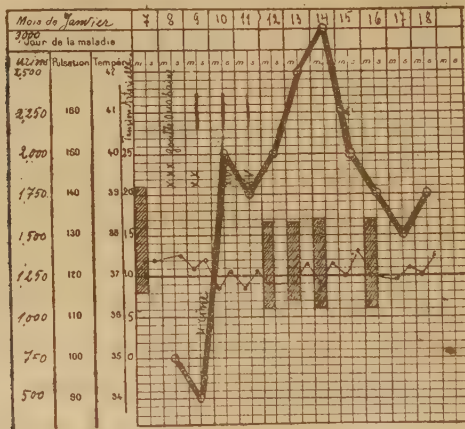


FIG. 6. — (Obs. III). Remarquer la chute de la tension artérielle et la courbe de diurèse produite par la solution alcoolique d'ouabaïne Arnaud.

Le 8 janvier. — XXX gouttes d'ouabaïne. Diurèse, 750 c. c.

Le 9 janvier. — XX gouttes d'ouabaïne. Diurèse, 500 c. c.

Le 10 janvier. — XV gouttes d'ouabaïne. Diurèse, 2.000 c. c.

Le 11 janvier. — XV gouttes d'ouabaïne. Diurèse, 1.750 c. c.

Le 12 janvier. — Le lendemain de l'administration de l'oua-

baïne, le malade s'est senti moins oppressé, il dort mieux depuis. Les œdèmes diminuent. Le pouls est régulier, 96. La tension maxima 16,5, minima 6. On lui donne 2 grammes de théobromine. Diurèse 2.000 c. c. Ventouses scarifiées aux bases pulmonaires et région hépatique. Urée sanguine, 0 gr. 28.

Le 13 janvier. — Théobromine, 2 grammes. Diurèse, 2.750 c. c.

Le 14 janvier. — Théobromine, 2 grammes. Pouls 74, régulier. Amélioration notable. Dyspnée légère, sommeil bon ; œdèmes sensiblement diminués. Le foie moins douloureux, mais gros. Diurèse, 3.000 c. c.

La tension artérielle : maxima 17, minima 6.

Le 15 janvier. — Théobromine, 2 grammes. Diurèse, 2 000 c. c.

Le 16 janvier. — Les œdèmes ont disparu. La dyspnée de décubitus a disparu ; le sommeil est bon ; les douleurs précordiales sont nulles. Le pouls 84, régulier. La tension artérielle, 17/6. Les bruits du cœur sont moins sourds avec double souffle aortique. La toux est moins fréquente et les râles de congestion aux deux bases sont moins nombreux. Le foie est peu sensible et ne déborde le rebord costal que de deux travers de doigt. La diurèse est bonne et oscille autour de 1.500 c. c. Pas d'albumine dans les urines.

OBSERVATION IV

Insuffisance ventriculaire gauche. Syndrome angineux. Hypertension surtout de la minima 17/12. Amélioration sensible et diminution considérable du volume du cœur après une cure d'ouabaïne (en ingestion.)

B... François, âgé de 31 ans, vient le 26 décembre 1921 à la consultation du lundi, dans le service de M. le professeur Vaquez, pour douleurs à la région dorsale (angle de l'omoplate gauche), dans le maxillaire inférieur, s'irradiant dans le bras gauche, survenant parfois après l'effort. Les douleurs persistent la nuit. Début : première crise il y a deux ans et demi ; il y a six mois nouvelle crise avec les mêmes localisations de la douleur. Dyspnée légère depuis. Pas de douleurs précordiales. Antécédents personnels : rougeole, scarlatine, rhumatisme sans crise franche ; éthylisme avoué : un à deux litres d'alcool par jour. A l'examen : nous notons de la tachycardie, le pouls régulier bat à 110. La tension artérielle est de 17/12. A l'auscultation un claquement du second bruit aortique. Les autres appareils ne présentent rien d'anormal. La réaction de Bordet-Wassermann est négative. L'urée sanguine : 0,34. L'examen radioscopique montre une grosse hypertrophie du ventricule gauche avec dilatation cylindrique de l'aorte (Voir fig. 7). Le malade est soumis au traitement digitalique (pilules de Lanceaux), à un régime, et pour calmer les douleurs, on lui donne une potion à la trinitrine.

Le 16 janvier le malade revient nous voir : accuse toujours quelques douleurs entre les omoplates, mais pas la nuit. Ces

douleurs sont moins vives, moins durables ; pas de palpitations, pas d'engourdissement dans les bras. À l'examen le cœur est régulier : 82 ; le 2^e bruit aortique est claqué, le premier un peu prolongé. La T. A. 16/12.

Le 6 mars le malade se présente de nouveau à la consultation et se plaint surtout de douleurs précordiales, s'irradiant

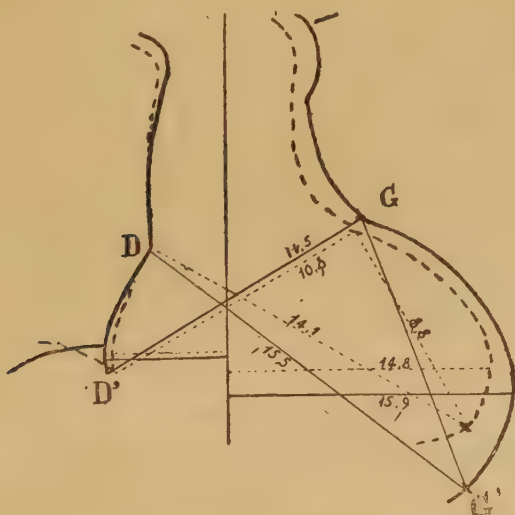


FIG. 7. (Obs. IV). — Énorme diminution du volume du V. G. Le calcul de l'aire cardiaque passe de 136 à 97 cm. carrés, avant et après la cure avec la solution alcool d'ouabaïne Arnaud. En trait plein = courbe avant traitement ; en pointillé = courbe après traitement.

entre les deux omoplates et vers le bras gauche, survenant surtout après les efforts et les repas. Le malade dort bien. À l'examen, le cœur est régulier : 108. T. A. : 15/10,5. Devant ce syndrome douloureux indiquant le fléchissement du ventricule gauche, nous prescrivons au malade unecure à l'ouabaïne (en solution, CXXV gouttes en trois jours), précédée d'une purgation drastique (eau-de-vie allemande) ; repos au lit et lait.

Le 13 mars, le malade revient nous dire qu'il se sent très amélioré et qu'il n'a que quelques palpitations ou douleurs à l'effort. La T. A. est de 15,5/10,5. La radioscopie montre une énorme diminution de volume du V. G. (voir fig. 7).

OBSERVATION V

Insuffisance cardiaque progressive chez un malade atteint de double lésion aortique et insuffisance mitrale d'origine rhumatismale.

Il était traité à la digitale seule, mais comme ces temps derniers l'amélioration obtenue n'était pas durable, sur les conseils de M. le Dr Leconte il entre à l'hôpital pour une cure à l'ouabaïne. Celle-ci donne lieu à une amélioration nette. L'orthodiagramme pris avant et après traitement montre une diminution considérable des dimensions cardiaques (Voir fig. 8).

D... Henri, 50 ans, entre le 28 février dans le service de M. le professeur Vaquez pour palpitations, douleurs précordiales, dyspnée d'effort et de décubitus. Antécédents : rougeole, scarlatine ; première crise de rhumatisme à 14 ans, depuis de nombreuses autres crises, dont quatre très violentes ; pas de syphilis.

Le malade a accusé de la dyspnée d'effort depuis un certain nombre d'année avec quelques palpitations. Il a suivi un traitement digitalique régulier.

Depuis le 20 février 1922 son état s'aggrave : la dyspnée et les palpitations deviennent très pénibles ; même en position

étendue la dyspnée est intense (dyspnée de décubitus). En outre, il accuse une douleur précordiale pénible.

A l'examen, le malade est pâle et amaigri; il y a une déformation nette au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes (rhumatisme déformant). Signes artériels : battements

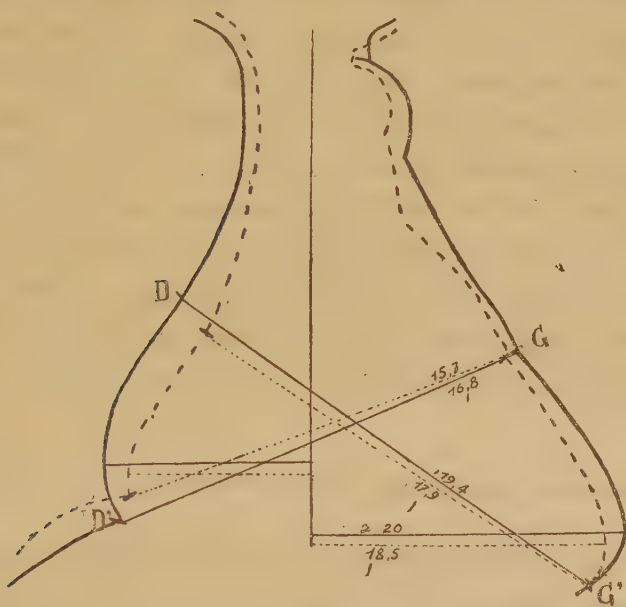


FIG. 8. — (Obs. V, L'aire cardiaque passe de 206 à 164 cm. carrés, après la cure à l'oubaïne Arnaud.

nets de la carotide; le pouls est irrégulier, plutôt lent, 66. Le cœur : la pointe bat dans le 6^e espace intercostal sur la ligne mammelonnaire; à l'auscultation il y a un double souffle aortique et un souffle d'insuffisance mitrale. T. A. 12/5. L'électrocardiogramme montre une arythmie complète avec fibrillation et flusser de l'oreillette. La radio du 1^{er} mars montre une dilatation globale des cavités (Voir fig. 8). Le foie déborde de deux travers de doigt les fausses-côtes, un peu douloureux à la

palpation. Pas d'œdème périphérique. Réaction de Bordet-Wassermann négative, urée sanguine : 0. 20. Urine abondante. Le malade prenait depuis quelques jours de la théobromine. Ni albumine, ni sucre.

Le malade est soumis au traitement par l'ouabaine : quatre jours (1, 2, 3, 4 mars) 1/4 de milligramme d'ouabaine intraveineuse ; puis il reçoit pendant cinq jours C gouttes de la solution d'ouabaine. L'amélioration ne se fait pas attendre : dès la seconde piqûre, la dyspnée est moindre ; le sommeil revient. La tension artérielle ne change pas beaucoup, à la fin du traitement elle est de 12/6. L'examen radioscopique fait après le traitement montre une notable diminution des dimensions cardiaques (Voir fig. 8). Le foie n'est plus palpable. Le pouls reste arythmique, cependant plus calme et bat à 72. Le malade très amélioré quitte le service le 10 mars.

L'OUABAIN DANS L'INSUFFISANCE VENTRICULAIRE DROITE

Dans la majorité des cas, l'insuffisance des cavités droites, consécutive le plus souvent à une lésion de l'appareil mitral, ne s'établit que lentement. Elle est due pour une part à la dilatation du ventricule, pour une autre à celle de l'oreillette et s'accompagne d'ordinaire de tachycardie et d'arythmie complète, ainsi que des autres complications, bien connues et faisant partie du tableau clinique décrit par les classiques sous le nom d'asystolie, à savoir les stases viscérales et périphériques, les œdèmes, l'oligurie, etc.

Cette forme d'insuffisance est, au moins pendant longtemps, justiciable de la digitale qui est la médication

de choix, en raison de son action sur la fréquence des battements et sur la conductibilité. Les substances tirées du strophantus sont à cet égard bien inférieures. Si elles peuvent dans une certaine mesure, en relevant la tonicité du myocarde, atténuer les phénomènes de l'insuffisance cardiaque, elles n'ont guère d'influence sur les autres propriétés, notamment sur la conductibilité, et ce n'est que d'une façon exceptionnelle qu'elles déterminent du blocage et du ralentissement du cœur. Alors, par exemple, que l'administration de XX gouttes de digitaline diminue dans une notable proportion chez les mitraux la fréquence des contractions, c'est à peine si l'on voit s'atténuer la tachycardie même après trois ou quatre injections d'un demi-milligramme d'ouabaïne.

Ce fait n'est nullement en opposition avec ce qui se passe chez les hypertendus en état de distension ventriculaire, chez lesquels l'ouabaïne influence favorablement la tachycardie. La différence des résultats est due seulement à ce que dans les deux cas la cause de la tachycardie est différente. Chez les mitraux, elle est directement en rapport avec une excitation du pouvoir chronotrope ; chez les hypertendus elle constitue une réaction de défense contre la perte de la tonicité myocardique. Il n'est donc pas surprenant que l'ouabaïne qui agit très peu sur le pouvoir chronotrope du cœur, mais très énergiquement sur la tonicité du myocarde, soit sans effet sur la tachycardie des mitraux et qu'elle atténue au contraire celle des hypertendus.

La digitale a de plus une action vaso-constrictive que

ne possède pas l'ouabaïne; en diminuant l'afflux artériel, elle atténue la stase sanguine; de plus elle s'élimine lentement: dès lors son action est très prolongée. De là, la nécessité de bien préciser les indications, par un examen méthodique des sujets atteints d'insuffisance des cavités droites, chez lesquels on voudra employer l'ouabaïne.

*Dilatation aiguë de l'oreillette gauche
et des cavités droites.*

La première indication se pose dans les circonstances où la dilatation des cavités droites, notamment de la cavité auriculaire, se produit soudainement, à la façon de la distension ventriculaire gauche, comme cela se voit à la suite de fatigues prolongées, d'efforts intempestifs chez des sujets atteints de lésions mitrales ou chez la femme au cours de la grossesse ou après l'accouchement.

Dans ces conditions, l'action de la digitale est trop lente, et il est nécessaire de s'adresser aux remèdes qui possèdent sur elle l'avantage de pouvoir être introduits directement dans la circulation, d'y arriver à doses massives et de s'y diffuser rapidement. L'ouabaïne offre à cet égard une supériorité d'action qui en fait un médicament d'urgence. Ce mode d'emploi est alors le même que précédemment: injection d'un demi-milligramme si le temps presse, d'un quart de milligramme si le danger n'est pas menaçant, suivie de trois autres injections d'un demi-milligramme à vingt-quatre heures d'inter-

valle. Puis, quelques jours après, recourir à la médication digitalique aux doses usuelles. Cette médication est toujours indiquée, car il est de règle que dans cette variété d'insuffisance, il existe en même temps des troubles du rythme cardiaque : tachycardie, arythmie complète, qui ne peuvent guère être influencés que par l'emploi de la digitale. Très souvent on se trouvera bien, même si les accidents semblent avoir régressé complètement, de procéder dix ou quinze jours après à un second traitement identique au premier, c'est-à-dire à l'administration de la solution d'ouabaïne suivie de celle de la digitale.

Cependant, dans tous les cas où chez une femme enceinte on peut s'attendre à des phénomènes d'insuffisance des cavités droites, car les signes fonctionnels et physiques font rarement défaut, on pourra devancer les phénomènes d'une certaine gravité, en instituant des cures préventives d'ouabaïne et de digitale successives. Mais ici on aura recours à la voie digestive et on pourra se servir de la solution alcoolique d'ouabaïne, dont on donnera XX à XXX gouttes par jour et pendant trois jours, suivie de l'administration de la digitale, à la dose classique de L gouttes donnée en deux jours, la malade étant au repos absolu et au régime lacté. Ainsi en tonifiant périodiquement le myocarde on évitera, dans une certaine mesure, les crises de distension aiguë, si dramatique et souvent si difficile à soigner.

*Réactivation de la digitale par l'ouabaine
chez les mitraux.*

Mais la médication par l'ouabaine est indiquée dans beaucoup d'autres cas et ceux-ci sont plus fréquents. Ce sont des sujets atteints le plus souvent de lésions mitrales chez lesquels la digitale s'est montrée absolument inefficace, soit à la première intervention, soit après d'autres suivies d'heureux effets.

Très souvent l'insuccès de la médication digitalique est dû à une cause occasionnelle, notamment à l'encombrement de la circulation porte qui ne permet pas à la digitale d'être absorbée comme il le faudrait pour qu'elle ait une action utile.

Parfois cela tient à l'importance des œdèmes périphériques, à la présence d'épanchements dans les cavités séreuses qui, suivant l'expression de Huchard, créent un barrage périphérique et rendent inefficace l'emploi de la digitale.

Enfin l'irréductibilité, et c'est là la circonstance la plus intéressante, peut tenir à la dilatation excessive du cœur, à l'asthénie du myocarde, en d'autres termes à la perte de tonicité du muscle cardiaque, toutes conditions dont la digitale est impuissante à triompher, comme l'ont montré Potain et Merklen. On a beau alors recommencer le traitement digitalique, s'adresser aux formes pharmaceutiques les plus variées, en modifier les doses, etc., le résultat est toujours le même et tou-

jours aussi négatif : les œdèmes persistent, la stase veineuse reste la même et la diurèse ne se rétablit pas. L'ouabaïne offre alors des ressources inespérées. Mais avant de recourir au traitement actif il faut lever les barrages périphériques — c'est une précaution toujours indispensable — c'est-à-dire : procéder à l'évacuation des collections séreuses, s'il en existe, à la ponction des œdèmes périphériques par mouchetures, s'ils sont trop considérables, puis on instituera la cure suivant la technique habituelle : première injection d'un quart de milligramme suivie, aux intervalles voulus, de trois autres injections d'un quart ou d'un demi-milligramme.

Mais souvent, l'état d'infiltration des sujets est tellement avancé, qu'il est très difficile de trouver une veine pour pratiquer l'injection. Dans ces cas, et ils sont assez fréquents en clinique, on se servira de la solution alcoolique d'ouabaïne et on en donnera d'emblée L gouttes par jour et cela pendant deux ou trois jours, cure que l'on fera suivre par la médication digitalique. Nous avons observé plusieurs cas, et nous rapportons une observation (N° 12), où les malades, en insuffisance cardiaque complète, atteints d'œdèmes généralisés et assez anciens pour avoir pris une consistance lignetuse, avaient déjà été traités par la digitaline à plusieurs reprises, sans aucun résultat; chez eux l'association ouabaïne-digitaline (par la voie buccale), suivie de l'administration de théobromine, a fait fondre très rapidement les œdèmes. Fait curieux, l'une de ces malades avait un hydrothorax double et l'autre une légère ascite, qui n'avaient pas été évacués au préalable, ceci soit dit sans vouloir

amoindrir l'importance de la recommandation, que nous avons faite tout d'abord, de la nécessité du traitement des « barrages », mais seulement pour souligner l'efficacité de cette « symbiose médicamenteuse ».

Tout d'abord il arrive très fréquemment que la cure par l'ouabaïne suffise à elle seule pour faire disparaître tous les accidents : la stase diminue, les urines reprennent leur cours normal et cela en peu de jours, comme dans les cas précédents ; ou bien le résultat incomplet ne devient définitif qu'à la suite de l'administration de la digitale donnée aussitôt après ; ou bien enfin, particularité encore plus curieuse, l'ouabaïne semble n'avoir produit aucun effet utile, et cependant la digitale, bien qu'ayant été jusque-là inactive, retrouve tout à coup l'efficacité qu'elle avait antérieurement.

Cette sorte de réactivation de la digitale par l'ouabaïne est un fait à coup sûr très surprenant, qui pourrait à la rigueur s'expliquer par l'action heureuse de l'ouabaïne sur la circulation générale, notamment sur la circulation porte, rendant plus facile l'absorption ultérieure de la digitale. Mais cette hypothèse n'est guère admissible. Il est plus logique de penser qu'il s'agit là d'une véritable action médicamenteuse, l'ouabaïne rétablissant d'abord la tonicité myocardique et favorisant ainsi l'action ultérieure de la digitale sur le pouvoir chronotrope et la conductibilité intra-cardiaque. Il n'est pas besoin pour cela que l'ouabaïne ait manifesté son influence, et le fait qu'elle a reconstitué le tonus myocardique suffit. Aussi n'est-il pas étonnant que l'on voie disparaître, à la suite de l'emploi succes-

sif de ces deux remèdes, des troubles qui auraient résisté à chacun d'eux isolément. L'ouabaine et la digitale constituent ainsi une sorte de complexe thérapeutique important à connaître, en raison des résultats inespérés qu'il donne dans nombre de cas d'insuffisance cardiaque jugés irréductibles (Vaquez et Lutembacher).

Dans les bradycardies avec trouble de la conductibilité par lésion du faisceau de His temporaire ou définitive.

Une autre indication assez particulière du traitement par l'ouabaine, bien étudiée par MM. Vaquez et Lutembacher, est celle qui est réalisée par les sujets atteints de lésion mitrale et qui résulte de la coexistence, avec les phénomènes de l'insuffisance cardiaque, d'un ralentissement périodique du pouls ou simplement d'un blocage partiel tenant à une altération du faisceau de His.

En examinant un certain nombre de sujets affectés de lésion mitrale chez lesquels il leur avait semblé indiqué de recourir à l'administration digitalique, MM. Vaquez et Lutembacher ont vu que cette médication, loin de produire de bons effets, était suivie de phénomènes extra-systoliques ou, mieux encore, d'un ralentissement pathologique du rythme cardiaque avec dissociation complète ou incomplète. Souvent il s'était produit en même temps des malaises allant parfois jusqu'aux vertiges et aux crises épileptiformes. Fréquemment, dans

ces circonstances, l'atropine a pu faire disparaître les accidents.

L'explication de ces faits est assez simple et, si l'on se souvient du mode d'action de la digitale, on n'a pas de peine à comprendre que celle-ci, en accentuant le blocage chez des sujets atteints de troubles de la conductibilité, ne pouvait, loin de remédier aux accidents, que les aggraver.

Les méthodes graphiques et électro-cardiographiques permettent de ne pas s'exposer à de semblables échecs et l'on doit renoncer à la digitale et n'employer que l'ouabaïne, dans tous les cas où l'insuffisance cardiaque s'accompagne, sur les tracés, de modifications indiquant qu'il y a une gêne transitoire ou durable dans le passage de la contraction de l'oreillette au ventricule.

L'ouabaïne doit être donnée alors pour débiter à la dose faible d'un quart de milligramme, et si l'on a recours à la solution alcoolique à XX ou XXV gouttes, et l'on n'arrivera à celle d'un demi-milligramme ou XL gouttes que le lendemain, en continuant ensuite le traitement suivant la technique indiquée. Cette manière de procéder a permis à MM. Vaquez et Lutembacher, d'observer ce fait intéressant que l'ouabaïne avait déterminé une amélioration presque immédiate de l'état général, une augmentation rapide de la diurèse, alors que la digitaline donnée à la dose de VIII à X gouttes avait fait tomber le pouls à 40, tandis que les phénomènes de l'insuffisance cardiaque s'étaient aggravés.

Ces troubles de la conductibilité peuvent être, on le sait, définitifs ou passagers. Dans les deux cas, ils contre-

indiquent l'emploi de la digitale, dans le premier d'une façon absolue, dans le second pour tout le temps où le blocage persiste.

L'ouabaïne dans le syndrome douloureux auriculaire gauche.

Il est une autre circonstance où la médication par l'ouabaïne a produit des effets que la digitale est incapable de donner. Elle concerne des individus atteints de lésion mitrale chez lesquels la distension auriculaire portée à son maximum se révèle par cette douleur si particulière, que notre Maître M. le professeur Vaquez a signalée, et qui siège le long de l'omoplate à sa partie supérieure, à la région correspondante à l'oreillette, douleur qui chez une de nos malades s'irradiait vers le cou et le bras gauche (voir obs. VII). La douleur peut s'accompagner ou non de phénomènes de l'insuffisance cardiaque confirmée, ou bien se manifester isolément. Mais dans l'un et l'autre cas elle est parfois telle qu'elle incommode les malades au point d'empêcher le sommeil. Il n'est pas douteux que la sensation pénible soit liée à la distension de l'oreillette essayant d'accommoder son effort à l'importance de l'obstacle à surmonter. Très souvent on note avec cette douleur auriculaire, l'existence de paroxysmes tachycardiques, de crises courtes de tachysystolie auriculaire, préludes de l'arythmie complète qui s'établira un jour et qui constituent comme des cris de souffrance de l'oreillette malade. La digitale ne peut rien contre ces phénomènes, pas plus que contre

la distension aiguë des ventricules et pour la même raison.

Par contre l'ouabaïne donne des résultats très satisfaisants, et nous en publions un exemple typique, en exerçant une action sédative manifeste sur les douleurs auriculaires, en espaçant les crises tachycardiques et dans certains cas même en rétablissant le rythme normal du cœur. Il semble qu'elle agisse alors sur la contractibilité de l'oreillette, comme elle le fait sur celle des ventricules, mais cette influence n'est certainement que transitoire, car lorsque l'oreillette, après cette période de distension, s'est dilatée définitivement et lorsque l'arythmie complète s'est établie, l'ouabaïne ne semble guère capable d'y remédier.

OBSERVATION VI

Double lésion mitrale. Insuffisance cardiaque avec augmentation globale du volume du cœur. Amélioration franche par la solution d'ouabaïne avec diurèse nette.

M..., Louise, âgée de 45 ans, entre le 23 janvier 1922 dans le service de M. le professeur Vaquez pour dyspnée d'effort et très légers œdèmes aux malléoles. Dans ses antécédents nous notons rougeole, scarlatine, fièvre typhoïde et convulsions dans l'enfance. Le début de sa dyspnée remonte à l'âge de 5 ans, mais ne l'incommodait pas beaucoup. A 31 ans elle a une crise de rhumatisme articulaire aigu, de six mois de durée. Le début de son état actuel remonte à cinq ans. Traitée pendant un an à la

digitaline seule, dans le service de notre Maître M. le professeur Vaquez à l'hôpital Saint-Antoine, avec des résultats satisfaisants. Puis on s'aperçoit que l'amélioration ne se produisait pas par ce seul médicament et depuis quatre ans elle subit une cure à

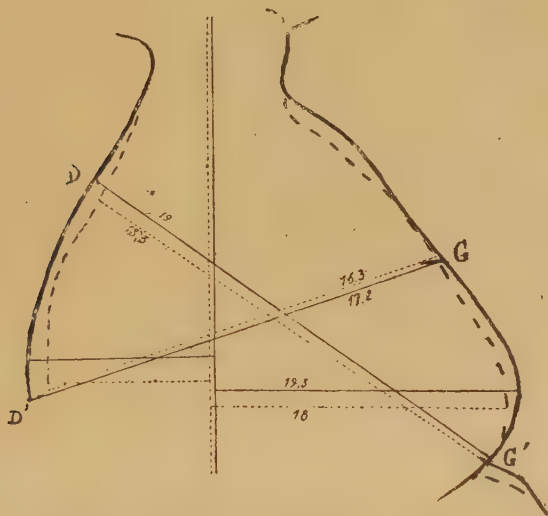


FIG. 9. — (Obs. VI). L'aire cardiaque passe de 207 à 177 cm. carrés après la cure par la solution alcool d'ouabaine Arnaud.

l'ouabaine tous les six à huit mois, dont quatre à Saint-Antoine et deux à la Pitié, en injections intra-veineuses. Pendant la période de six à huit mois qui suit la cure ouabaïnique, la malade suit tous les jours un traitement d'entretien ou bien L gouttes de digitaline ou des pilules de Lancereaux (3 pilules par jour et trois jours consécutifs) et son état reste assez satisfaisant. Cependant, avec le temps l'action des préparations digitaliques s'épuise et la malade dit qu'elle sent très bien la recrudescence des phénomènes d'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire, le traitement ne la soulage plus ; sa dyspnée augmente

il y a apparition d'œdème malléolaire ; l'insomnie est tenace et elle revient à l'hôpital se faire faire sa cure d'ouabaïne.

Actuellement la dyspnée est vive ; la cyanose des lèvres est marquée, il y a de légers œdèmes malléolaires. Le foie est gros, non douloureux, dépasse de 4 travers de doigt le rebord costal. Le pouls est rapide, petit, arythmique. Le cœur énormément augmenté de volume. La radioscopie, faite par M. Bordet, montre une augmentation globale du volume ; dilatation des cavités droites, de l'oreillette gauche et de l'artère pulmonaire ; dilatation de la veine cave supérieure. Les diamètres longitudinal et transversal mesurent respectivement 19 centimètres et 19 cm. 5. Celui du ventricule droit : 18 cm. 2. L'oreillette gauche, vue en position oblique, remplit tout l'espace clair postérieur. A la palpation on sent un frémissement cataire à la pointe, qui est déjetée vers l'aisselle. A l'auscultation, on est gêné par la tachy-arythmie, mais on arrive à distinguer un souffle systolique à la pointe, en jet de vapeur. La tension artérielle est de : maxima 13, minima 8. Aux deux bases pulmonaires il y a des signes de congestion assez marqués. Aucun élément anormal dans les urines, mais oligurie légère.

La malade est mise au lit, au lait ; on la purge et elle a une large application de ventouses scarifiées aux deux bases pulmonaires et à la région hépatique.

Le 24 janvier. — Première prise de la solution d'ouabaïne, XXX gouttes. — Urines, 1.000 centimètres cubes.

Le 25 janvier. — Solution d'ouabaïne, XXX gouttes. Urines : deux litres. La malade a pu dormir ; elle est beaucoup moins oppressée ; le pouls est à 72, mais reste arythmique. A l'auscultation du cœur nous trouvons tous les signes d'une double lésion mitrale : souffle systolique à la pointe, gros roulement

diastolique et dédoublement du 2^e bruit. Le foie est moins gros (3 travers de doigt). Les œdèmes ont disparu.

Le 25 janvier. — Solution d'ouabaïne : XXX gouttes. Urines : deux litres. L'amélioration continue. La dyspnée est moindre.

Le 27 janvier. — Urines : deux litres ; théobromine : 1 gr. 50. Un nouvel examen radioscopique montre une diminution de 1 centimètre des diamètres transversal et du ventricule droit (v. fig. 9).

Du 27 au 31 janvier. — L'amélioration persiste. La diurèse se maintient autour de 1.500 centimètres cubes. Le pouls toujours arythmique oscille entre 80 et 90. La tension artérielle : maxima 10,5, minima 6,5. La malade se sentant mieux quitte le service le 1^{er} février après un troisième examen radioscopique qui montre une nouvelle diminution des dimensions du cœur.

Cette observation est intéressante à un double point de vue : elle montre que l'action toni-cardiaque obtenue par la solution d'ouabaïne est comparable à celle de l'ouabaïne intra-veineuse ; et d'autre part, d'un point de vue plus général, que l'action de réactivation vis-à-vis de la digitale, permet ainsi de combiner les deux médicaments dans le traitement des cardiopathies chroniques à leur période de décompensation.

OBSERVATION VII

Double lésion mitrale. Grande dilatation de l'oreillette gauche donnant lieu à des douleurs intolérables (syndrome douloureux auriculaire, Vaquez). Amélioration et disparition des douleurs par une cure à la solution d'ouabaïne.

M^{lle} W... Marcelle, âgée de 28 ans, entre le 14 janvier dans le service de M. le professeur Vaquez pour essoufflement et douleurs précordiales irradiant vers le bras gauche, la moitié gauche du cou et dans l'espace interscapulo-vertébral gauche ; sensations de palpitations sans angoisse, ni toux, ni expectoration. Dans ses antécédents nous notons des angines à répétition jusqu'à l'âge de quinze ans ; mais essoufflement facile pendant l'enfance.

Le début des accidents actuels remonte à huit jours. A la suite de fatigues continues elle devient dyspnéique et le moindre effort l'essouffle ; puis elle commence à se plaindre de la douleur ci-dessus décrite, douleur qui augmente tous les jours et ne lui permet ni de travailler ni de rester couchée ou de pouvoir dormir. Le cœur présente à l'examen tous les signes d'une double lésion mitrale ; le pouls est régulier à 90 ; la tension artérielle est : maxima 12, minima 8. L'examen radioscopique montre une hypertrophie légère du ventricule gauche et surtout une grosse oreillette gauche qui remplit tout l'espace clair postérieur débordant la colonne vertébrale. Les autres appareils ne présentent rien de particulier : le foie est dans ses limites normales ; pas de congestion des bases pulmonaires ; pas d'œdèmes périphériques. La diurèse oscille autour d'un

litre par vingt-quatre heures ; les urines ne présentent pas d'éléments anormaux.

La malade est mise au lit et au lait et prend le 14 et le 15 février LX gouttes de la solution alcoolique d'ouabaïne.

L'amélioration ne tarde pas à se manifester. Le 16 la malade ne se plaint plus de douleurs ; elle a passé une bonne nuit et a pu dormir.

Les douleurs ayant disparu totalement, sa dyspnée très diminuée, la malade quitte le service le 22 février.

OBSERVATION VIII

Double lésion mitrale ; insuffisance de l'artère pulmonaire fonctionnelle. Crises à répétition d'œdème pulmonaire. Arythmie complète. Amélioration par la solution d'ouabaïne.

M^{me} Seg... A., 44 ans, entre dans le service de M. le professeur Vaquez, le 21 décembre 1921, pour palpitations, dyspnée d'effort et de décubitus, toux et expectoration rosée, assez abondante. Elle a déjà fait deux longs séjours à l'hôpital, d'avril 1920 au 12 octobre 1920 et un autre en 1921, pour les mêmes accidents.

Antécédents personnels. — Chorée de 9 à 15 ans, avec intermittences. Fluxion de poitrine. Pendant la période de la chorée, palpitations, dyspnée d'effort, elle ne pouvait pas jouer comme les enfants de son âge. A 18 ans, crises de palpitations commençant brusquement, se répétant à l'occasion des efforts, disparaissant au repos. Bien réglée.

En 1917, bronchite, sans autres accidents. En mai 1919, nouvelle bronchite, mais avec expectoration albumineuse rosée. En

octobre 1919, la toux, la même expectoration reprennent, en plus, dyspnée très marquée, ceci ayant duré plus de trois mois et l'ayant obligé de cesser tout travail. Elle vient à la consultation du lundi, où nous l'avons connue, et suit un traitement digitalique, qui l'améliore sensiblement. Mais devant la reprise des accidents, palpitations, dyspnée, toux et expectoration séro-sanguinolente, elle entre dans le service pour la première fois, en avril 1920. On lui fait une série de cures à la digitaline, dont deux par la voie intra-veineuse qui lui procurent une amélioration plus ou moins durable, cinq à six jours en moyenne. En juillet 1920 elle a eu un traitement à l'ouabaïne, cinq piqûres intra-veineuses d'un quart de milligramme, et a eu une cessation des troubles pendant trois semaines. Pendant l'année 1921 elle a eu de moins fréquentes crises, mais vers le milieu de décembre dernier elle revient dans le service et pour les mêmes accidents, qui avaient empiré depuis trois mois.

A l'examen : elle est de bon aspect général ; à facies coloré, légère cyanose des lèvres. L'examen du cœur montre : la pointe du cœur bat dans le 5^e espace gauche, en dehors de la ligne mamelonnaire. Pas de frémissement à la palpation ; à l'auscultation : souffle systolique à la pointe ; dédoublement du 2^e bruit ; léger roulement ; souffle diastolique le long du bord gauche du sternum. Tension artérielle 12/7 au Vaquez. Pouls arythmique à 80. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal. Appareil pulmonaire : submatité aux deux bases avec des râles sous-crépitants. Pas d'œdème périphérique. La radio du cœur, faite le 26 décembre 1921 par le Dr Bordet montre une grosse oreillette gauche.

Diamètre longitudinal D. G' : 16 centimètres.

— transversal : 15 cm. 7.

Diamètre du ventricule droit D'G' : 14 cm. 5.

— du ventricule gauche : 7 cm. 8. Sa flèche 1 cm. 7.

Le 21 décembre 1921. — La malade tousse continuellement ; crachats rosés, abondants, d'œdème. Dyspnée au moindre effort. Insomnie.

La malade est purgée à la teinture de jalap composée.

Elle a eu des ventouses scarifiées aux bases.

Le 22 décembre. — Ouabaïne, XX gouttes. Diurèse, 500 gr. Ni albumine, ni sucre.

Le 23 décembre. — Ouabaïne, XX gouttes. Diurèse, 750 gr. La malade se sent mieux. La toux, l'expectoration et la dyspnée diminuent. Elle a pu dormir.

Le 24 décembre. — Digitaline, XXX gouttes. Diurèse, 1.000 grammes. L'amélioration s'affirme. La toux est rare. Sommeil meilleur.

Le 25 décembre. — Digitaline, XX gouttes. Diurèse, 1.500 gr. L'amélioration est nette.

Le 31 décembre. — L'amélioration ainsi obtenue se maintient. La diurèse est bonne et varie entre 1.000 et 1.200 grammes.

Jusqu'au 20 janvier 1922, l'état de la malade est satisfaisant. Mais depuis cette date jusqu'au 22 janvier la dyspnée augmente et ce jour-ci, la toux est très fréquente, l'expectoration devient franchement spumeuse, sanguinolente. La malade ne dort que très peu depuis quelques jours. Le 23 janvier, le matin, la malade est très dyspnéique ; la toux est incessante et elle remplit un crachoir d'expectoration séro-sanguinolente très aérée, caractéristique d'une poussée plus sérieuse d'œdème pulmonaire.

Le jour même on lui met huit ventouses scarifiées aux deux bases et l'on retire environ 250 centimètres cubes de sang, à la

suite de quoi il se produit une certaine sédation de la toux et une légère diminution de l'expectoration.

24 janvier. — Elle reçoit XXX gouttes de la solution d'ouabaïne.

25 janvier. — Elle reçoit XXX gouttes de la solution d'ouabaïne. Il y a un changement radical dans son état : la toux est très rare ; l'expectoration nulle ; le sommeil est revenu.

26 janvier. — XXX gouttes d'ouabaïne.

L'amélioration persiste.

L'observation de cette malade nous montre l'efficacité de la solution d'ouabaïne comme par la voie intra-veineuse, mais aussi la nécessité de renouveler souvent la médication, et de l'associer de temps en temps à la digitale.

OBSERVATION IX

*Insuffisance mitrale; insuffisance cardiaque, tachy-arythmie.
Amélioration par l'association de la solution d'ouabaïne et de la digitaline.*

M^{me} Casl..., 71 ans, entre dans le service, le 20 décembre, salle Potain, lit n° 3, pour dyspnée d'effort et palpitations, datant surtout de quatre mois. Crise de rhumatisme à 20 ans, laissant à sa suite une insuffisance mitrale. Première insuffisance cardiaque en 1917, avec œdèmes ; la malade est soignée à l'hôpital Saint-Antoine dans le service de M. le professeur Vaquez, et en sort améliorée.

A l'examen du cœur nous constatons de la tachy-arythmie,

avec 91 à 100 pulsations à la minute. La pointe du cœur est déviée vers l'aisselle ; à son niveau, souffle systolique en jet de vapeur. T. A. : 13,5/8,5.

Poumons : sub-matité aux deux bases avec râles de congestion.

Ni gros foie, ni œdèmes.

Urines : ni albumine ni sucre ; diminuées de quantité, entre 500 et 750 grammes.

Le 20 décembre. — Avant toute médication, l'orthodiagraphie montre : augmentation des cavités gauche et droite. Légère distension de la pulmonaire. Aorte sénile : opacité III.

Les diamètres du cœur :

Diamètre longitudinal : 15 centimètres.

Diamètre transversal : 15 cm. 2.

Diamètre V. D. : 14 centimètres.

Diamètre V. G. : 9 cm. 5. Flèche, 3 centimètres.

Diamètre base : 11 centimètres.

Le 20 décembre. — L'électrocardiogramme confirme le diagnostic d'arythmie complète. Purgation drastique ; ventouses scarifiées aux bases. Régime lacté, 1.500 grammes de lait.

Les 21, 22 et 23 décembre. — La malade reçoit respectivement XX, XX et X gouttes de la solution d'ouabaïne, par la bouche. Avant même l'administration de la digitaline, l'état subjectif de la malade est transformé : elle se sent moins oppressée, dort mieux. Les palpitations ne la gênent plus. La diurèse monte à 1.000 grammes.

Les 24 et 25 décembre. — Digitaline XXX et XX gouttes. L'amélioration s'accroît. Mais le pouls reste irrégulier. La diurèse est bonne et oscille entre 1.000 et 1.250 grammes.

Le 26 décembre. — La radio montre une diminution des

différents diamètres du cœur. D. L. : 13. 7 ; D. T. : 14 cm. 2 ; D. V. D. : 12 cm. 7.

Le 30 décembre. — La malade quitte l'hôpital très améliorée.

OBSERVATION X

(due à l'obligeance de M. le Dr MAGNIEL, inédite).

Insuffisance cardiaque chez un malade atteint d'une double lésion mitrale et d'aortite spécifique. La digitaline devenue inactive, l'amélioration est obtenue par un traitement à l'ouabaïne.

Cette observation a trait à un homme de 45 ans, ancien rhumatisant et syphilitique, présentant des habitudes anciennes d'éthylisme. Depuis trois ans cet homme, porteur d'une maladie mitrale et d'une aortite spécifique, ne bénéficie plus de la cure digitalique mensuelle, ni du traitement spécifique bi-annuel. La dyspnée est extrême, les urines sont rares, le foie gros, les bases congestionnées ; les rémissions, quand elles surviennent, sont de peu de durée et depuis trois ans un état permanent de tachy-arythmie persiste.

En novembre 1921, après un nouvel examen à l'écran qui montre un cœur largement augmenté de volume, une configuration mitrale nette, grosse saillie de l'oreillette gauche et de l'artère pulmonaire, examen qui correspond à la période de dyspnée maxima, le malade fut soumis à un traitement à l'ouabaïne (par la voie intra-veineuse) et à la digitaline. Le résultat fut appréciable et vingt jours après, le même traitement fut renouvelé, mais cette fois nous prescrivîmes l'ouabaïne par voie buccale, LX gouttes en trois jours et, les trois

jours suivants, LX gouttes de digitaline. Le taux des urines, qui était au début de 250 grammes par jour, s'éleva à la fin de la cure digitalique à 1.150 grammes, et plus tard jusqu'à 2 lit. 200. Ce traitement a été renouvelé depuis tous les mois avec succès et l'arythmie complète semble s'être modérée sous l'action de la quinidine, prescrite après chaque cure ouabainique.

Actuellement, le malade ne présente plus de dyspnée continue, accuse simplement de la dyspnée d'effort et le taux des urines se maintient aux environs de deux litres.

OBSERVATION XI

Insuffisance cardiaque complète chez un emphysemateux, obèse avec aortite et hypertension modérée; amélioration par les injections d'ouabaïne.

Berth..., 57 ans, représentant de commerce, entre le 22 novembre 1920 dans le service, salle Rabelais, lit 5, pour crises de dyspnée d'effort et de décubitus. Comme antécédents, aucune maladie infectieuse. Depuis une quinzaine d'années, il a la respiration courte, s'essouffle au moindre effort, mais il y a une quinzaine de jours la dyspnée est devenue plus marquée, il y a un léger œdème malléolaire. Depuis quelques jours apparition de la dyspnée de décubitus, avec petites crises d'œdème pulmonaire accompagnées de quintes de toux et d'expectoration abondante et mousseuse. Le malade passe ses nuits sur une chaise et le sommeil ne vient qu'au matin.

Le 22 novembre, lundi, il vient à la consultation et est admis d'urgence dans le service.

A l'examen. — Malade obèse, pléthorique; gros mangeur.

On note léger subictère conjonctival. Thorax globuleux. Gros ventre. Œdème aux jambes.

Cœur : la pointe bat dans le 5^e espace, en dehors du mamelon et, à son niveau, on constate un souffle systolique en jet de

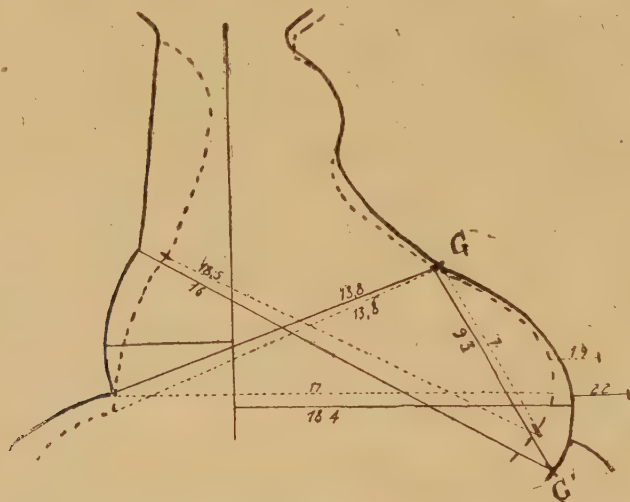


FIG. 10. — (Obs. XI). L'aire cardiaque passe de 152, à 116 cm. carrés après traitement à l'ouabaine (en injections intra-veineuses).

vapeur. Un bruit de galop plus tactile qu'auditif est constaté et quelques extra-systoles. La T. A. : 20/12. Poumons : emphysème avec râles de congestion aux deux bases. Le foie est gros, douloureux, débordant largement les fausses-côtes. Les urines sont nettement albumineuses, 2 grammes par litre.

Le 23 novembre. — Le malade est dans le même état. L'orthodiagraphie montre une augmentation globale des cavités cardiaques avec dilatation de la veine cave supérieure.

Le diamètre longitudinal : 18 cm. 5.

— transversal : 18 cm. 4.

— ventriculaire droit : 17 cm. 7.

Le diamètre ventriculaire gauche : 9 cm. 3. Flèche : 2 cm. 4. Indice : 2 cm. 2. Aorte : 3 cm. 5.

Le malade est purgé ; ventouses scarifiées aux bases Repos au lit. Régime lacté : 1.500 grammes.

Les 24, 25, 26, 27 novembre. — Il a eu quatre piqûres intra-veineuses d'ouabaïne à 1/4 de milligramme.

Le 27 novembre. — Sous l'influence du traitement et du repos au lit, le malade s'est senti mieux dès le lendemain de son entrée dans le service. L'amélioration est progressive. La diurèse a été bonne. Les urines ne contiennent que des traces d'albumine. Les œdèmes ont disparu. Le foie est moins gros et non douloureux. Les bruits du cœur sont mieux frappés ; le bruit de galop persiste ; le souffle systolique à la pointe persiste et en plus on note un petit souffle systolique aortique.

Le 30 novembre. — Nouvelle injection d'un quart de milligramme d'ouabaïne. Le cœur s'est régularisé ; mêmes signes d'auscultation. Les urines ne contiennent que des traces d'albumine. T. A. : 16/9.

Le 2 décembre 1920. — Le malade se sentant très amélioré quitte le service, mais un nouvel orthodiagramme est pris qui montre une diminution sensible des dimensions du cœur (Voir cardiogramme fig. 10),

*
* *

Le malade revient dans le service pour de nouvelles crises en janvier et février 1921. On obtient le même effet favorable par le traitement à l'ouabaïne.

Il rentre une quatrième fois au mois de décembre dernier, mais cette fois son état est grave ; il présente des œdèmes durs,

généralisés ; des épanchements dans les cavités (pleurale, péritonéale) ; sa dyspnée est intense, l'insomnie est tenace. Malgré tous les traitements tonicardiaques (ouabaïne, digitale), et diurétiques (théobromine, chlorure de calcium) il s'achemine vers la cachexie cardiaque et meurt subitement dans son lit au début du mois de février.

Voici un exemple de cachexie cardiaque avancée avec infiltration séreuse généralisée où l'ouabaïne s'est montrée inactive, comme d'ailleurs tous les autres tonicardiaques.

OBSERVATION XII

Polysclérose. — Insuffisance cardiaque complète chez une ancienne hypertendue, avec arythmie complète. Inefficacité de la digitaline à la suite de son emploi prolongé. Sa réactivation par la solution d'ouabaïne ; diurèse abondante et fonte des œdèmes avec amélioration nette. Le poids de la malade baisse de 16 kilos en trois semaines.

M^{me} D..., 73 ans, entre le 19 janvier, dans le service de notre Maître, M. le professeur Vaquez, pour dyspnée intense, insomnie, cyanose intense et œdèmes généralisés. Antécédents : ni maladies infectieuses, ni rhumatismes, mais 18 grossesses avec 8 fausses-couches. Comme symptômes d'hypertension antérieure aux accidents actuels, il faut noter de la nicturie et des céphalées fréquentes qui ne l'inquiètent pas. En 1918, à l'âge de 70 ans, elle commence à s'essouffler facilement. Puis la dyspnée est plus forte ; des palpitations apparaissent avec un peu d'œdème malléolaire, le tout ayant bien cédé à une cure

digitalique. En 1920, à ce tableau s'ajoute de la dyspnée de décubitus et la malade passe des nuits difficiles, étant obligée de rester une grande partie de la nuit dans un fauteuil. Depuis le mois d'octobre 1921, son état s'aggrave davantage. A la dyspnée, aux palpitations s'ajoutent des œdèmes progressivement croissants. Le sommeil est nul; la malade ne peut plus s'allonger dans son lit et reste assise les nuits dans un fauteuil. Depuis le mois d'octobre, elle a pris trois fois de la digitaline, mais à part un léger soulagement, elle n'a eu aucun autre effet; les œdèmes devenaient plus prononcés.

A son entrée à l'hôpital, elle se présentait avec un faciès bouffi; une cyanose intense aux lèvres, oreilles, pommettes. La dyspnée est grande, la malade est assise dans son lit. Lés œdèmes sont généralisés et ont envahi les membres inférieurs, les lombes, la paroi de l'abdomen, les membres supérieurs; œdèmes tendus, mais laissant l'empreinte des doigts. L'abdomen est saillant; un peu d'ascite libre. Le foie est gros et sensible. Aux deux bases pulmonaires il y a de nombreux râles de congestion. Le cœur : la pointe bat dans le 6^e espace, en dehors de la ligne mamelonnaire; à l'auscultation on constate de la tachy-arythmie; pas de bruits anormaux. La radioscopie montre un cœur augmenté de volume, dilaté avec gros ventricule gauche. Voici les diamètres : D. L. : 17 centimètres; D. T. : 17 cm. 7; D. V. D. : 17 centimètres; D. V. G. : 11 centimètres, sa flèche, 2 cm. 9. Aorte, 3 cm. 5. Urines foncées, peu abondantes, ni albumine, ni sucre.

19 janvier. — La malade est au lit, au lait : 1 lit. 500; purgée (eau-de-vie allemande); ventouses scarifiées.

20 janvier. — Même état. T. A. maxima 18, minima 9. XXX gouttes d'ouabaïne. Urines : 250.

21 janvier. — Pouls 84, arythmique. La malade a pu dormir un peu. XL gouttes d'ouabaine. Urines : 750.

22 janvier. — Même état. XXX gouttes de digitaline. La malade pèse 75 kilos. Urines : 250.

23 janvier. — Même état. XXX gouttes de digitaline. Urines : 500.

24 janvier. — Pouls 80, irrégulier. Théobromine, 1 gr. 500. Urines : 1.500.

25 janvier. — Amélioration nette. Théobromine, 1 gr. 500. Le sommeil est très bon. Urines 4.000. La dyspnée a diminué et la malade peut rester couchée dans son lit. T. A. maxima, 18 ; minima, 9. Poids : 69 kgr. 350.

26 janvier. — L'amélioration continue. Les œdèmes fondent à vue d'œil. Urines : 3.500

27 janvier. — L'amélioration continue. Pouls 92, irrégulier. T. A. 17/7. Urines : 2.000. La cyanose a sensiblement diminué. Les bruits du cœur sont bien frappés et l'examen confirme l'absence de souffle.

L'amélioration continue. Le poids baisse progressivement à 65 kgr. 800 le 31 janvier ; à 63 kilogrammes le 6 février ; à 59 kilogrammes le 14 février, date à laquelle la malade ne garde que très peu d'œdèmes malléolaires, qui ont disparu à la suite. Son état général est très amélioré. Le cœur reste arythmique, à 84 pulsations à la minute. L'examen radioscopique, pratiqué de nouveau le 17 février, montre que les dimensions du ventricule gauche ont diminué, sa corde étant 9,8 au lieu de 11 centimètres, lors du premier examen, ainsi que le calibre de l'aorte qui n'est que de 3 centimètres de diamètre.

OBSERVATION XIII

Insuffisance cardiaque totale. Arythmie complète. Œdèmes généralisés. Action incomplète de la digitale. Réactivation de celle-ci par les injections d'ouabaïne. Amélioration avec fonte des œdèmes. Voir courbe de diurèse.

L... Joséphine, blanchisseuse, âgée de 54 ans, entre dans le service de M. le professeur Vaquez, le 11 février 1921, pour dyspnée et œdèmes généralisés. Sans antécédents particuliers. Il y a six mois débutent les accidents actuels (août 1920). Dyspnée, d'abord consécutive aux efforts, ensuite dyspnée de décubitus. La malade reste constamment assise dans son lit. Pas de douleurs. Elle tousse, ses jambes sont œdématiées depuis longtemps.

A l'examen du cœur on constate une tachy-arythmie notable, avec des bruits sourds, pas de souffles à l'auscultation. La radioscopie montre un cœur triangulaire avec dilatations droites et gauches ; les diamètres longitudinal et transversal sont 18 cm. 3 et 19 cm. 6. La tension artérielle est difficile à prendre à cause de l'arythmie : les chiffres approximatifs sont 11/7,5. Les bases pulmonaires sont congestionnées. Le foie est gros et douloureux ; la paroi abdominale est très infiltrée et rend difficile la recherche de l'ascite. Les membres inférieurs sont très œdématiés ; l'œdème est dur à la pression. Les urines sont rares, hautes en couleur, albumineuses.

La malade avait été déjà traitée par la digitale seule : elle en obtenait une amélioration partielle de courte durée et de nouveau les phénomènes d'insuffisance cardiaque reprenaient. Après la préparation habituelle (purgation drastique, ventouses scari-

fiées aux bases), on lui fait quatre injections intra-veineuses d'ouabaine, chaque jour un quart de milligramme. Cette cure

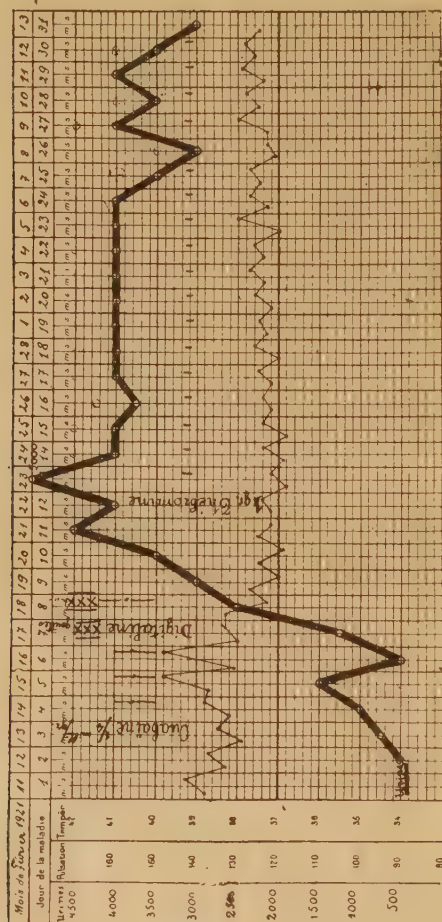


Fig. 11. — (Obs. XII). Courbe de diurèse obtenue après réactivation de la digitaline par l'ouabaine Arnaud.

à l'ouabaine est suivie de LX gouttes de digitaline, en deux jours (XXX gouttes par jour), puis quelques jours après elle reçoit, quotidiennement, un gramme de théobromine. Déjà pen-

dant les piqûres à l'ouabaïne la diurèse était amorcée ; les phénomènes subjectifs calmés. Avec la digitaline et surtout après elle, l'état de la malade se transforme. Sa dyspnée diminue ; elle peut se coucher et dormir ; la toux diminue ; mais le phénomène le plus saillant c'est la diurèse, qui est extraordinaire et se maintient pendant plusieurs jours à quatre litres par vingt-quatre heures (voir sa courbe de diurèse, fig. 11). Les œdèmes ont fondu à vue d'œil. L'amélioration était frappante. Le rythme cardiaque s'était ralenti.

Un examen radioscopique fait le 6 avril, montre une notable diminution des dimensions cardiaques : les diamètres longitudinal et transversal n'étaient que de 16 cm. 5 et 17 cm. 5.

Dans la suite les cures digitaliques ont repris leur activité, mais tous les six mois on doit faire à cette malade une cure, à l'ouabaïne, de réactivation.

Au mois de février dernier, elle est de nouveau entrée dans le service avec de gros œdèmes et les mêmes signes fonctionnels qu'auparavant. Une cure à l'ouabaïne seule (par la voie intra-musculaire) a suffi pour amener la fonte des œdèmes et l'amélioration de l'insuffisance cardiaque.

OBSERVATION XIV

(due à l'obligeance de M. le Dr MAGNIEL, inédite).

Cette observation concerne un homme de 58 ans, ancien officier de marine, spécifique et paludéen, que nous eûmes l'occasion d'examiner pour la première fois en novembre 1921. Ce malade était infiltré depuis de longs mois et ses œdèmes remon-

taient jusqu'à l'abdomen, légèrement distendu par de l'ascite. La plèvre droite renfermait un hydrothorax paraissant assez abondant. Le foie était gros, dur, douloureux ; les urines étaient rares (250 gr.), légèrement albumineuses. Nous étions en présence d'un polyscléreux, dyspnéique, agité. A la percussion, le cœur paraissait augmenté de volume, et l'auscultation permettait d'entendre un clangor aortique et un bruit de galop gauche. La tension artérielle était à l'appareil de Vaquez de 18 cm. 6 et cependant on ne percevait pas de souffle diastolique d'insuffisance aortique.

Après avoir pratiqué des mouchetures et ponctionné l'hydrothorax (500 gr.), après avoir purgé et saigné le malade, nous le soumîmes à une cure ouabaïnique (voie buccale). Il eût été difficile de faire une injection intra-veineuse à cause de l'infiltration générale des tissus. Or la diurèse que la digitaline (antérieurement prescrite par un confrère, à petites doses il est vrai et sans avoir supprimé les barrages) n'avait pu provoquer, fut amorcée par les LX gouttes d'ouabaïne Arnaud, absorbées en trois jours par voie buccale.

Après la cure digitalique consécutive, le taux des urines s'élevait à 1.500 grammes, quantité que le malade n'avait pas émise depuis près de trois mois.

L'OUABAÏNE DANS L'INSUFFISANCE CARDIAQUE, PAR LÉSION PULMONAIRE

En dehors des indications ci-dessus étudiées, où l'insuffisance cardiaque est due à des lésions organiques siégeant au niveau du cœur ou de l'aorte, il y a lieu d'envisager celles où le fléchissement du myocarde est dû à

des causes extrinsèques : scléroses pulmonaires, adhérence pleurales étendues, tuberculoses fibreuses, emphysème pulmonaire. Ces lésions donnent lieu à une distension des cavités droites et à l'insuffisance tricuspидienne fonctionnelle. Dans ces cas l'action de la digitale est d'ordinaire négative. Ici aussi le myocarde soumis à une distension lente et prolongée a perdu sa tonicité et c'est l'ouabaïne qui seule pourra être utile. Mais comme d'une manière générale les accidents ne sont pas aigus, on pourra se servir de la solution alcoolique et l'administrer aux doses moyennes. Dans les cas où les troubles fonctionnels sont accusés, comme l'existence d'une dyspnée très pénible, de la cyanose, de la distension des jugulaires et un gros foie, et quelquefois une arythmie extrasystolique, sous l'influence du traitement ouabaïnique on voit ces phénomènes s'amender : le pouls se régularise, la dyspnée devient moins intense, la cyanose diminue, le foie reprend ses dimensions normales, le sommeil revient, tandis que les signes pulmonaires disparaissent ou s'atténuent plus rapidement. La radioscopie montre une diminution des dimensions du cœur, spécialement des cavités droites et de la veine cave supérieure. Très souvent il s'établit une diurèse abondante, comme nous l'avons vu chez un certain nombre de nos malades.

OBSERVATION XV

Insuffisance fonctionnelle du cœur droit, chez un emphysémateux, pléthorique. Amélioration par le traitement combiné ouabaïne (solution)-digitaline. La diurèse est franche dès le deuxième jour de l'administration de l'ouabaïne et se continue après (voir fig. 12). L'orthodiagramme montre une diminution notable des dimensions du cœur (voir fig. 13).

R... Alexis, 48 ans, débardeur, entre le 28 janvier dans le service de M. le professeur Vaquez, pour toux, dyspnée intense,

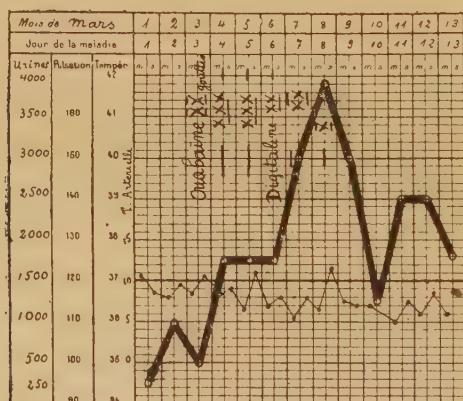


FIG. 12. — (Obs. XV). Diurèse provoquée par la solution alcool d'ouabaïne (en ingestion) et renforcée par l'administration de la digitaline, avec réactivation de celle-ci.

insomnie. Antécédents : rien à signaler, ni éthyisme, ni syphilis.

Le début des accidents actuels remonte à environ un mois et demi : il était atteint d'une laryngite, puis d'une toux incessante qui le fatiguait beaucoup ; la dyspnée était devenue tellement forte qu'il a dû interrompre tout travail. L'aggravation progres-

sive de son état, l'insomnie persistante l'oblige à entrer à l'hôpital.

A l'examen du malade nous constatons qu'il est de taille moyenne ; le cou court ; le faciès coloré, cyanosé même ; la dyspnée est prononcée. Le cœur est tachy-arythmique, les bruits sont sourds ; il y a un souffle systolique au foyer tricuspideen (insuffisance tricuspideenne fonctionnelle). T. A. : 12/9. Nous

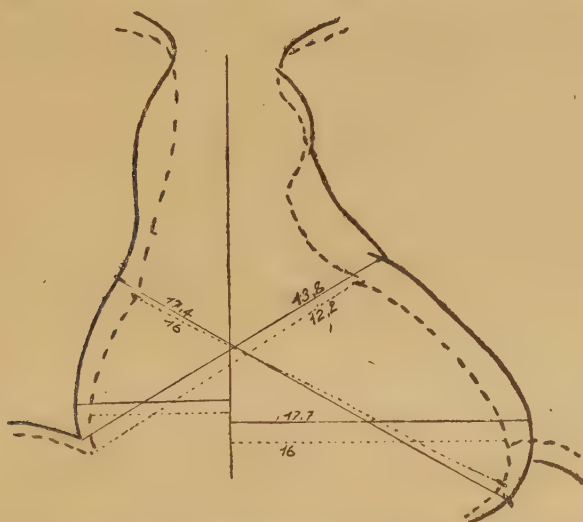


FIG. 13. — (Obs. XV). L'aire cardiaque passe de 158 à 122 cm. carrés après traitement à l'ouabaine (en ingestion) et la digitaline.

constatons de l'emphysème pulmonaire très accusé, avec râles de congestion aux deux bases. Le foie est gros, déborde les fausses côtes de six travers de doigt environ ; douloureux à la palpation. Urines rares, hautes en couleur ; sans sucre, albumine : louche. Les autres appareils ne présentent rien de particulier.

Le malade est mis après la préparation habituelle à un traitement à l'ouabaine (LXXX gouttes de la solution en 3 jours), puis trois jours de digitaline (LX gouttes). Le lendemain de la

première prise de l'ouabaine la diurèse était franche (voir fig. 12) pour remonter à quatre litres. En même temps l'amélioration était caractéristique : la dyspnée était nulle ; la toux a presque disparu ; le sommeil est revenu. Le foie n'est plus douloureux, déborde encore de deux travers de doigt les fausses-côtes. Le souffle d'insuffisance tricuspidiennne a disparu. La radioscopie avant et après le traitement montre une forte diminution des dimensions cardiaques (fig. 13). Le pouls s'est ralenti, mais reste arythmique, malgré le traitement à la quinidine.

OBSERVATION XVI

Insuffisance cardiaque d'origine pulmonaire. Emphysème et bronchite chronique ; dyspnée d'effort et de décubitus ; amélioration par la solution d'ouabaine avec diurèse franche.

19 décembre. — B... Eloi, homme de 60 ans, garçon de magasin, vient à la consultation du lundi, pour dyspnée d'effort et de décubitus, avec palpitations ; toux incessante. Ces troubles datent de trois ans, avec augmentation progressive, et l'obligent à cesser tout travail. De 1918 à décembre 1921 il fait de nombreux séjours dans différents hôpitaux. Frappé par son état actuel nous lui conseillons d'entrèr dans le service.

23 décembre. — Examen : Dyspnée au moindre effort. Faciès légèrement cyanosé. Appareil circulatoire : T. A. 13/8. Pouls régulier. Cœur : bruits sourds avec un souffle extracardiaque à la pointe. Aux poumons : emphysème, avec râles de congestion aux deux bases.

L'orthodiagramme montre : Poumons : emphysème des bases. Obscurité du sinus droit. Cœur : légère augmentation du V. G.

Aorte sénile, opacité III. Légère distension de la pulmonaire avec opacité accentuée.

Le diamètre transversal : 13 cm. 5.

— longitudinal : 16 centimètres.

— corde V. G. : 9 cm. 5. Flèche, 2 cm. 4.

Autres appareils, rien de particulier.

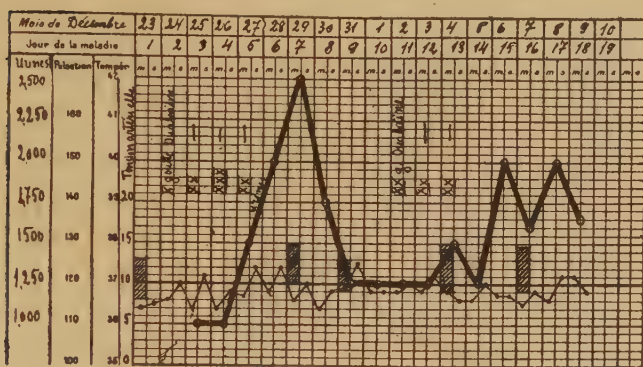


FIG. 14. — (Obs. XVI). Remarquer la courbe de diurèse et l'action sur la tension artérielle par la solution alcoolique d'ouabaïne (en ingestion).

Le jour même le malade a eu six ventouses scarifiées à chaque base ; il est purgé à l'eau-de-vie allemande.

24 décembre. — X gouttes de solution d'ouabaïne.

25 décembre. — XX gouttes de solution d'ouabaïne. Urines : 1.000 centimètres cubes.

26 décembre. — XXX gouttes de solution d'ouabaïne. Urines, 1.000 centimètres cubes.

27 décembre. — XX gouttes de solution d'ouabaïne. Urines : 1.500 centimètres cubes.

28 décembre. — Aucun médicament. La diurèse est franche. Urines : 2.000 centimètres cubes.

Depuis deux jours le malade se sent bien mieux. Dort bien.

29 décembre. — Les urines montent à 2,250. T. A. : 15/10°
Pouls 80, régulier.

30 décembre. — Urines : 1.750, pour retomber à 1.250 grammes le 31 décembre et les jours suivants.

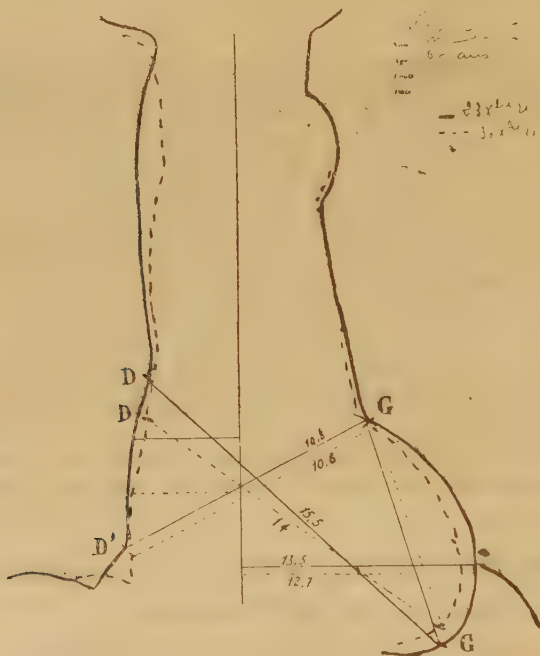


FIG. 15. — (Obs. XVI). L'aire cardiaque passe de 114 à 97 cm. carrés après traitement par la solution d'ouabaine Arnaud (en ingestion).

La radio du 30 décembre, montre une diminution nette des contours du V. G. ainsi que du contour droit.

Nous avons donné de nouveau de la solution d'ouabaine au malade, XX gouttes, pendant trois jours, les 2, 3 et 4 janvier, suivi d'une diurèse caractéristique expérimentale pour ainsi dire, comme pendant la première cure, ayant commencé un

jour après l'administration de la dernière dose, et duré quatre jours, à 2 litres. (Voir fig. 14.)

Actuellement le malade va beaucoup mieux : ne se plaint plus de sa dyspnée nocturne et a un sommeil satisfaisant.

OBSERVATION XVII

Insuffisance cardiaque se traduisant par de fréquentes extra-systoles, chez un vieil emphysémateux bronchitique à l'occasion d'une congestion pulmonaire. Disparition des extra-systoles et amélioration des signes pulmonaires à la suite d'un traitement par l'ouabaïne (solution).

M... Jean, âgée de 63 ans, entre dans le service de M. le professeur Vaquez pour une congestion pulmonaire. Il y a quinze jours le malade est pris de malaise, courbature, frissons répétés, fièvre. La toux qui chez lui est habituelle, — il tousse tous les hivers — est devenue d'une violence extrême, l'empêche de dormir et le fatigue beaucoup. L'expectoration est muco-purulente. La dyspnée est prononcée. A l'examen des poumons nous constatons des râles de bronchite généralisés avec de nombreux râles sous-crépitaux, surtout aux deux bases qui couvrent la respiration de caractère emphysémateux. Au cœur nous constatons des bruits très sourds avec de très fréquentes extra-systoles. On applique au malade de nombreuses ventouses sur le thorax ; quelques calmants pour la toux sont donnés et en même temps il reçoit LX gouttes d'ouabaïne en trois jours. Après cette cure ouabaïnique les extra-systoles ont disparu ; les signes pulmonaires se sont vite amendés, la toux était supportable et le malade pouvait reposer. En même temps, il s'établissait une

bonne diurèse, la quantité des urines oscillait autour de deux litres. Dix jours après le début du traitement le malade se sentant bien, a quitté le service très amélioré.

INSUFFISANCE CARDIAQUE DES GIBBEUX

Une autre indication, très intéressante, est l'insuffisance cardiaque des gibbeux, qui est aussi due à la distension des cavités droites. La déformation thoracique et l'atélectasie du parenchyme pulmonaire conditionnent ici la gêne dans la petite circulation. A la suite d'efforts intempestifs où le plus souvent à l'occasion d'une grippe ou d'une bronchite banale, ces malades sont pris de phénomènes dyspnéiques intenses, d'accidents asphyxiques même, car ils se présentent avec une cyanose généralisée, une grande accélération du pouls, un gros foie douloureux avec distension des jugulaires ; les poumons sont encombrés de râles. A ces accidents aigus il faut une thérapeutique active. Ici aussi l'ouabaïne est indiquée et c'est elle seule qui pourra enrayer les désordres consécutifs à la distension des cavités droites. Dans ces cas il faut procéder tout d'abord à une saignée abondante et ensuite faire la cure à l'ouabaïne, soit par les injections intra-veineuses ou bien par des doses fortes de la solution alcoolique d'ouabaïne, continuées pendant trois ou quatre jours. Nous rapportons un cas typique, où la saignée et l'ingestion d'ouabaïne ont pu dissiper les phénomènes menaçants.

OBSERVATION XVIII

Insuffisance cardiaque aiguë chez un gibbeux : dilatation des cavités droites : amélioration rapide par la solution d'ouabaine.

Br... Ernest, âgé de 21 ans, taille 130 centimètres, cordonnier, entre le 14 janvier 1922, dans le service de M. le professeur Vaquez, pour dyspnée intense avec cyanose prononcée des extrémités et de la face. Dans ses antécédents nous notons un mal de Pott ayant débuté à l'âge de 2 ans et s'étant terminé par une déformation thoracique que nous décrirons plus loin.

Les accidents actuels ont débuté il y a huit jours par un malaise général, de la courbature, de la céphalée très violente, avec un point de côté à la base gauche, sans frissons ; de la toux et une expectoration modérée. Le malade est resté couché chez lui pendant ces huit jours. Vers le 7^e jour il est pris de dyspnée violente, son état est jugé très grave et il est transporté à l'hôpital.

A l'examen du malade nous sommes frappés par son état dyspnéique intense : 70 respirations à la minute. Une cyanose très prononcée lui donne l'aspect d'un masque bleu, cyanose de tous les téguments. Une toux incessante et une expectoration muqueuse blanchâtre, d'abondance moyenne, complètent le tableau. Les jugulaires sont animées de battements. Le poulx est rapide, petit, mais régulier, au-dessus de 150. La température est de : 39°. Le thorax est déformé : en arrière nous constatons une bosse angulaire médiane, avec maximum de la courbure vers les V^e, VI^e et VII^e dorsales. En avant bosse proéminente,

à la partie médio-sternale. Donc gibbosités dorsale et sternale très marquées ; aplatissement transversal ; les fausses-côtes touchent les crêtes iliaques. A l'auscultation des poumons, de nombreux râles sébilants et sous-crépitants couvrent la respiration, en avant comme en arrière, avec prédominance à la base gauche. La région cardiaque est soulevée par des battements visibles, partant de la 2^e côte et se terminant au niveau de la pointe, qui bat dans le 5^e espace intercostal, sur la ligne mamelonnaire. Les bruits cardiaques sont couverts par la pluie de râles pulmonaires et sont très sourds. La T. A. est : maxima 11,5, minima 7,5. La langue est sale, chargée. Le ventre est proéminent ; le foie est gros, mais non douloureux à la palpation. Pas d'œdèmes périphériques. Les urines sont rares, ni albumine, ni sucre.

Devant cet état nous pratiquons, séance tenante, une saignée, au pli du coude, de 200 centimètres cubes ; une injection d'huile camphrée est faite et nous donnons XX gouttes d'ouabaïne qui sont répétées les deux jours suivants, en tout LX gouttes. L'amélioration était rapide. Le lendemain la dyspnée est atténuée. Le malade a pu dormir. Le 16 janvier l'aspect du malade avait changé, la dyspnée était légère : R : 36. La cyanose avait presque disparu ; le pouls à 96, régulier ; les bruits du cœur sont bien frappés ; nous constatons une légère accentuation du 2^e bruit au foyer de l'artère pulmonaire, sans autres signes lésionnels. A l'examen des poumons nous trouvons tous les signes d'une congestion à la base gauche. Les jours suivants l'amélioration s'accroît. La dyspnée est presque nulle. La fièvre avait disparu dès le lendemain de l'entrée du malade dans le service. Le pouls se stabilise autour de 90 à la minute. La tension artérielle est de maxima 11, minima 7. Un examen des crachats

montre l'absence des bacilles de Koch. L'administration de l'ouabaïne a été suivie d'une diurèse franche. La radioscopie pratiquée le 20 janvier n'a pu donner aucun renseignement sur le cœur, à cause de la déformation thoracique, mais à l'auscultation on constatait une accentuation du 2^e bruit au foyer de l'artère pulmonaire, signe précieux, montrant la gêne dans la petite circulation. L'amélioration était continue et le malade quitta le service le 11 février.

OBSERVATION XIX

(due à l'obligeance de M. le Dr MAGNIEL, inédite).

Insuffisance cardiaque progressive, avec dyspnée intense et phénomènes douloureux précordiaux, chez une gibbeuse, améliorée par la solution d'ouabaïne.

Cette observation a trait à une femme de 39 ans, gibbeuse, avec déformation thoracique marquée (l'examen radioscopique n'a pas pu fournir de renseignements importants, tant la déformation thoracique est accusée). Cette malade se plaignait depuis quatre ans de dyspnée d'effort et de sensations pénibles et répétées d'arrêt du cœur. En raison de l'efficacité très relative des cures digitaliques mensuelles et sachant combien les gibbeux sont exposés à des accidents subits par troubles de la conductibilité, nous prescrivîmes à cette malade l'ouabaïne Arnaud, par la voie buccale, à la place de la cure digitalique.

Actuellement la malade, qui a renouvelé ce traitement depuis plusieurs mois, considère que si la dyspnée d'effort a diminué, les phénomènes douloureux d'arrêt du cœur ne se sont pas

reproduits et elle-même demande que la cure ouabaïnique soit substituée à la cure digitalique.

Asthénie du myocarde dans les maladies infectieuses.

L'ouabaïne est aussi indiquée dans les asthénies du myocarde au cours de certaines maladies infectieuses aiguës comme la fièvre typhoïde, la pneumonie, la diphtérie où les phénomènes de collapsus cardiaque, qu'ils soient provoqués ou non par une atteinte directe du myocarde, constituent une éventualité redoutable. MM. Vaquez et Lutembacher ont eu des résultats très encourageants par cette médication, mais, comme ils le disent, cela n'a rien de surprenant, étant donnée l'action si efficace qu'elle a sur le tonus cardiaque et sur la pression artérielle. M. Danielopolu a insisté sur les bons effets qu'il a obtenus de la strophantine en injections intra-veineuses dans le traitement des formes toxiques du typhus exanthématique. Nous croyons que dans tous ces cas on pourra remplacer avantageusement les différentes strophantines, à toxicité généralement très variable, par la solution d'ouabaïne en la donnant aux doses moyennes pendant la période critique des maladies aiguës, son innocuité et la facilité de son administration, ainsi que son action moins brutale aboutiront au relèvement du tonus, si utile contre les phénomènes de collapsus.

Quand pendant la diphtérie ou la fièvre typhoïde il survient des troubles de la conductibilité, assez fréquents

du fait de l'imprégnation toxinique du myocarde, troubles bien étudiés récemment par Lutembacher, l'ouabaïne est particulièrement indiquée. Dans ces cas la digitale augmente les troubles de la conductibilité et provoque une bradycardie excessive. L'ouabaïne donnée en injection ou ingestion permet de lutter contre l'insuffisance cardiaque, tout en évitant une fâcheuse bradycardie digitale. E. Bellon a rapporté, dans sa thèse récente, quelques observations très suggestives à ce sujet.

L'OUABAÏNE ARNAUD ET LES ARYTHMIES

Nous avons déjà discuté l'emploi de l'ouabaïne dans les syndromes de ralentissement du cœur, ainsi que dans la dissociation auriculo-ventriculaire par lésion du faisceau de His ; nous n'y reviendrons plus.

D'autre part, l'ouabaïne agit favorablement sur un certain nombre d'arythmies et spécialement sur les accès de tachysystolie que l'on voit survenir quand l'oreillette est distendue à l'excès, ainsi que nous l'avons dit précédemment.

C'est dans la tachycardie paroxystique que cette médication s'est montrée vraiment utile. Quand les crises de cette nature ne sont arrêtées par aucun autre moyen et que le cœur commence à défaillir, une ou deux injections d'ouabaïne faites à six ou à vingt-quatre heures d'intervalle, suivant l'urgence, ont souvent réussi à faire cesser brusquement les accès et à conjurer les accidents graves de l'insuffisance cardiaque. Nous comptons un

beau succès dû à l'ouabaïne, dont nous rapportons d'ailleurs l'observation. (Obs. XXII.)

Esmein a publié un certain nombre d'observations de rythme couplé, chez des malades atteints d'une grande dilatation cardiaque. La médication digitalique, comme l'ont déjà montré les travaux de Potain et Merklen, est contre-indiquée dans ces cas, car au lieu de conjurer les accidents elle les aggrave, tandis que l'ouabaïne s'est montrée très efficace et comme le dit si justement Esmein : « Ces malades abandonnés à eux-mêmes iraient tout droit à la mort, si on les privait du seul médicament pouvant les aider efficacement. » Nous avons pu observer une malade, atteinte de bigéminisme, à cœur très dilaté, dont les diamètres longitudinal et transversal mesuraient 18 cm. 8 et 20 cm. 7 ; la digitale n'avait fait qu'accentuer les troubles. Une cure à l'ouabaïne en injections intra-veineuses, a régularisé le pouls et n'a laissé subsister que quelques rares extra-systoles.

Enfin, nous avons observé quelques malades atteints d'arythmie complète et où l'ouabaïne seule, soit par la voie buccale, soit en injections intra-veineuses, a amené la régularisation du rythme et dans un cas une notable diminution des dimensions cardiaques, vues à l'écran.

On se sert beaucoup actuellement, dans le traitement de certaines arythmies complètes, du sulfate de quinine. Il nous semble que l'emploi de ce médicament seul, éminemment dépresseur de toutes les propriétés du myocarde, et surtout dans nombre de cas où celui-ci est déficient, est une arme à double tranchant. Dans ces cas nous croyons que l'association avec l'ouabaïne

est logique et d'une grande utilité, la digitale dans ces cas n'ayant que peu d'action. L'ouabaine sera administrée en premier lieu, et aura pour effet de tonifier le myocarde et de le préparer ainsi à subir, sans fléchir, l'effet dépresseur de la quinidine. D'ailleurs l'association Ouabaine-Digitaline est indiquée en raison du maximum d'effet tonocardiaque qu'elle donne et prépare ainsi le terrain pour une plus grande efficacité d'action de la quinidine. Il nous a été donné de vérifier la justesse de cette hypothèse dans quelques cas cliniques où nous avons pu constater l'amélioration ou la disparition complète de l'arythmie.

OBSERVATION XX

Polysclérose artérielle et rénale ; arythmie complète chez un tabétique. Régularisation du rythme par la solution d'ouabaine. Diminution des dimensions des cavités cardiaques après le traitement (voir fig. 16 et 17).

L... Alfred, âgé de 60 ans, garçon de café, entre dans le service de M. le professeur Vaquez pour œdèmes des jambes. Dans ses antécédents nous constatons : une fièvre typhoïde à 13 ans ; crise de rhumatisme articulaire à 15 ans ; spécificité ; éthylisme avéré, grand buveur de bière. Il y a un an le malade est pris de douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs. Il y six a mois l'œdème des jambes apparaît, diminuant par le repos, avec albumine dans les urines.

A l'examen nous constatons un faciès pâle ; les œdèmes périphériques sont minimes, au niveau des malléoles. Le foie est

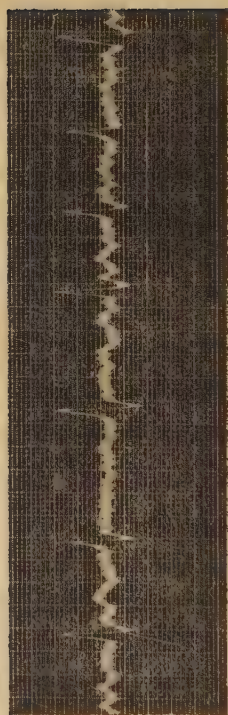


FIG. 16. — (Obs. XX). Electrocardiogrammes (en dérivation II) montrant la régularisation du rythme cardiaque après traitement par l'ouabaine Arnaud. La quinidine donnée à la suite a continué l'action de l'ouabaine.

normal. Le cœur se présente avec un rythme irrégulier ; des bruits sourds ; pas de lésions orificielles. La tension artérielle est de 14 maxima, 7 minima. Le pouls est arythmique à 104 ; l'artère radiale est dure, roule sous le doigt. Les urines sont

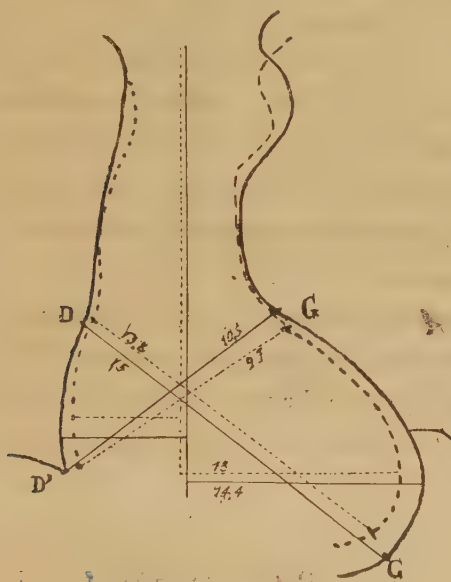


FIG. 17. — (Obs. XX). L'aire cardiaque passe de 115 à 92 cm. carrés après traitement par la solution alcoolique d'ouabaïne (en ingestion).

peu abondantes et contiennent 2 gr. 5 d'albumine par litre ; la réaction de Fehling est positive. Du côté du système nerveux nous constatons : le signe d'Argyll-Robertson positif, ainsi que l'abolition des réflexes rotulien et achilléen, avec un signe de Romberg positif. La ponction lombaire montre une lymphocytose positive avec 0 gr. 20 d'albumine. Aux deux bases pulmonaires il y a des râles de congestion.

Le malade est mis au lit et au régime lacté, puis on lui fait

une application large de ventouses scarifiées aux deux bases pulmonaires.

Le 16, 17 et 18 janvier il prend XXX, XXV et XX gouttes de la solution d'ouabaïne. Le 18 au matin, avant toute prise de quinidine nous constatons un rythme cardiaque très régulier, à 78 pulsations à la minute.

Les 18, 19, 20, 21 et 22 février le malade prend 0 gr. 40, 0 gr. 60, 0 gr. 80, 1 gr. 20, 1 gr. 20 de sulfate de quinidine. Le rythme cardiaque continue d'être régulier, comme le montre l'électrocardiogramme que nous donnons (fig. 16) et reste régulier, autour de 80 pulsations à la minute. L'amélioration se maintient depuis deux mois.

Les œdèmes avaient disparu quelques jours après l'entrée du malade dans le service, l'albuminurie persiste à l'état de traces. La glycosurie persiste. La radio montre une diminution considérable des cavités du cœur après le traitement (voir fig. 17).

OBSERVATION XXI

(due à l'obligeance de M. le Dr LECONTE, inédite).

Crises angineuses chez un hypertendu, âgé de 80 ans, bradycardiaque (40-44). Amélioration remarquable de l'état général ; disparition d'une arythmie extra-systolique d'ancienne date.

M. R., 80 ans.

Depuis 1905 soigné pour « artério-sclérose » : étouffements et crises angineuses très violentes.

En 1908 le pouls se ralentit à 38-40 ; depuis lors, les crises

douloureuses perdent de leur acuité. En outre, apparition d'irrégularités cardiaques.

Depuis juin 1921, les irrégularités sont permanentes ; les douleurs précordiales très fréquentes obligent le malade à garder la chambre.

Soigné depuis octobre 1919 à août 1921 avec la digitaline : cinq gouttes par jour pendant dix jours ; quelques jours de repos avec théosalvose, puis reprise de la digitaline et ainsi de suite. Trinitrine au moment des crises.

Nous le voyons pour la première fois à la fin d'août. Le malade accuse un état de faiblesse extrême ; il ne quitte presque pas le lit, ne sort pas et ne prend que du lait.

Les douleurs précordiales réapparaissent au moindre mouvement. La respiration est courte : il n'y a jamais eu d'accès d'œdème pulmonaire avec expectoration caractéristique. Les urines sont rendues en quantité satisfaisante. Le cœur est à 50, avec de nombreuses extra-systoles, la tension est de 24-5/9.

On commence une série d'injections intra-veineuses d'ouabaïne le 22 août : la nuit suivante est déjà meilleure ; le lendemain les extra-systoles sont moins nombreuses. Du 23 août au 5 septembre, on assiste à la raréfaction des extra-systoles et à une amélioration remarquable de l'état général : le malade sent ses forces revenir, il redevient gai, quitte son lit, sent l'appétit revenir ; les douleurs précordiales disparaissent, il ne reste qu'un léger endolorissement sternal. Le pouls varie de 38 à 44 ; la tension est de 21-22/8.

Le 5 septembre, le cœur est complètement régularisé et, depuis lors, n'a jamais présenté la moindre extra-systole ; il bat au chiffre à peu près fixe de 40 à 44. La tension, abaissée, à certaines périodes, à 20-21/8 est, en général, de 23/9 ; elle est mon-

tée pendant quelque temps à 24-25. Les douleurs ont disparu ; seule une légère constriction sternale à l'occasion d'efforts minimes rappelle les anciens accidents.

Depuis le début de septembre, le malade est sorti tous les jours (sauf en cas de froid ou d'intempéries), à pied ou en voiture, a repris ses occupations et un régime à prédominance végétarienne.

Un dosage d'urée sanguine fait le 2 février a donné 0,57 par litre.

Un examen orthodiagraphique fait le 3 mars par le Dr Bordet a montré un cœur de diamètres normaux avec légère hypertrophie du ventricule gauche (indice de profondeur : 1,6 ; flèche : 2,2) et une aorte sénile, de type fortement athéromateux (opacité III très accentuée) sans dilatation.

Le traitement a consisté en cures alternées de strophantus et d'iode : une cure d'ouabaïne en gouttes faite en février et de benzoate de benzyle ont donné d'excellents résultats.

OBSERVATION XXII

Insuffisance aigüe du cœur à la suite de crises de tachycardie prolongée. Amélioration par la cure combinée. — Ouabaïne en injections, Digitaline. — Solution d'ouabaïne en ingestion. Diminution considérable des cavités cardiaques. Diurèse abondante (Voir fig. 18-19).

T... Isidore, âgé de 59 ans, vient le 30 janvier à la consultation externe du lundi pour dyspnée et palpitations. Vu la gravité de son état il est admis d'urgence dans le service. Cet homme nous déclare que jusqu'à l'âge de 45 ans il n'a eu aucune maladie ; à 45 ans il a eu une crise de rhumatisme qui récidive

depuis presque tous les ans. Ethylisme avoué. Début : il y a deux mois, par palpitations, dyspnée intense et douleurs précordiales qui ont disparu quinze jours après.

A l'examen, le malade est très affaibli, très pâle, les conjonctives subictériques ; un état général assez mauvais ; il est très dyspnéique. Nous constatons des œdèmes marqués aux

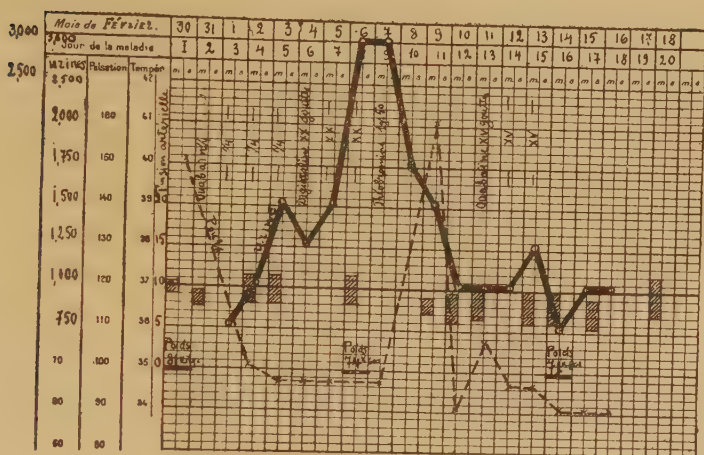


Fig. 18. — (Obs. XXII). Remarquer la courbe de diurèse et l'action de l'oubaïne sur la tension artérielle et la fréquence du pouls.

membres inférieurs ; l'abdomen augmenté de volume avec un foie qui déborde les fausses-côtes de quatre travers de doigt. Aux poumons : râles de congestion surtout à la base gauche. Le cœur est le siège d'un rythme très accéléré, on compte plus de 150 pulsations à la minute ; les bruits sont très sourds ; pas de lésions orificielles. La tension artérielle est 10,5 pour la maxima, 9 pour la minima. Urines peu abondantes, sans éléments anormaux. Le poids est de 81 kilogrammes.

Le jour même le malade est purgé à la teinture de jalap composée ; on lui pose des ventouses scarifiées aux deux bases et à

la région hépatique. Le 31 janvier son état continue d'être très grave ; sa tension a baissé : maxima 9,5, minima 7,5. Le malade est soumis aux injections intra-veineuses d'ouabaïne : un quart de milligramme pendant quatre jours. Le 2 février, avant même d'avoir reçu la troisième piqûre, il se sent beaucoup mieux ; il a pu dormir ; la dyspnée est moindre. Son état, qui avait été jugé comme désespéré, change complètement : les bruits du

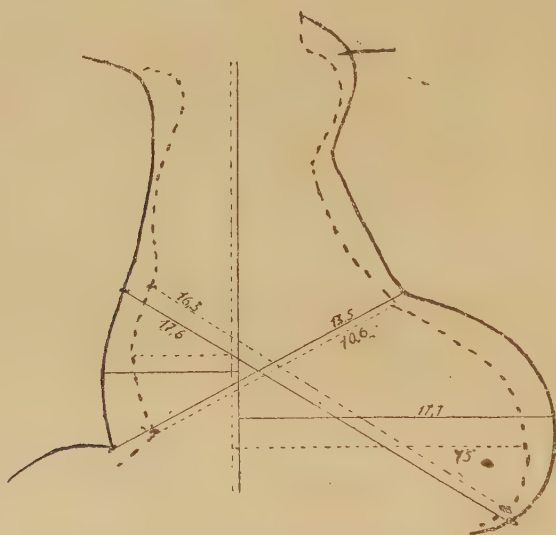


FIG. 19. — (Obs. XXII). L'aire cardiaque passe de 149, à 112 cm. carrés après traitement à l'ouabaïne digitale.

cœur sont mieux frappés, mais encore sourds ; le foie diminue de volume ; le pouls est régulier et bat à 102. La diurèse s'amorce. La tension artérielle est : maxima 11,5, minima 8 ; la tension différentielle a augmenté.

Le 4 février. — Le malade est hors de danger. La cure à l'ouabaïne est terminée. Son état permet de faire un examen radioscopique qui montre une dilatation globale des cavités

cardiaques, avec hypertrophie légère du ventricule gauche ; l'aorte est uniformément dilatée, avec diamètre : 3 cm. 6 ; voir la figure 18 pour les diamètres du cœur. Pendant trois jours le malade reçoit LX gouttes de digitaline.

Le 6 février. — Son état se maintient à un niveau satisfaisant. Le faciès est coloré ; il dort bien, la dyspnée est minime. Les bruits du cœur sont sourds, mais assez bien frappés. Pouls 90, régulier. La diurèse est bonne, le poids du malade est 74 kgr. 500 ; ainsi il a diminué de 6 kgr. 400 en sept jours.

Les 7 et 8 février. — Malgré l'état satisfaisant du malade nous constatons à l'auscultation du cœur un bruit de galop des plus manifestes. Les œdèmes ont disparu.

Le 9 février. — Le malade fait une nouvelle crise de tachycardie à 160 ; il est très pâle. Les bruits du cœur sont de nouveau très sourds ; la tension est : maxima 9 et minima 7.

Le 10 février. — La crise de tachycardie est arrêtée, le pouls est régulier à 90, mais avec quelques extra-systoles ; les bruits du cœur sont un peu moins sourds.

Du 11 au 13, le malade reçoit XVI gouttes de la solution alcoolique d'ouabaine.

Après cette seconde cure à l'ouabaine l'amélioration s'affirme et persiste ; le cœur a un rythme régulier, sans extra-systoles. La tension artérielle remonte, la différentielle est égale à 4 centimètres de mercure le 17 février. Le poids du malade est 71 kgr. 900.

Le 18 février. — Le malade se sent bien et veut quitter le service. A son examen de sortie nous constatons : un état général bon ; son faciès est coloré, il n'est plus dyspnéique. Le foie déborde peu les fausses-côtes ; il n'y a ni œdèmes périphériques ni congestions aux bases. Les bruits du cœur sont

bien frappés, sans lésions orificielles, ni galop. Le pouls est à 90, régulier. La tension artérielle est à 12 pour la maxima et 7 minima, la différentielle étant de 5 centimètres.

Un second examen radioscopique montre une énorme diminution des cavités cardiaques (voir fig. 19).

*
* *

OBSERVATION XXIII

(Due à l'obligeance de M. le D^r MAGNIEL, inédite).

Troubles cérébraux (délires oniriques), chez un vieillard de 80 ans, probablement dus à l'insuffisance cardiaque (gauche) sont guéris par la solution d'ouabaïne.

Il s'agit d'un vieillard de 80 ans, sans passé pathologique autre qu'un étranglement herniaire opéré d'urgence par rachicocainisation, en juin 1921. Cet homme qui malgré son âge, menait une vie intellectuelle et physique intense, fut pris en octobre de la même année de troubles oniriques (délire de persécution) qui furent attribués à des phénomènes d'ordre toxique.

Cet homme ne présentait aucune lésion valvulaire cardiaque ; sa tension artérielle était de 17/10 à l'appareil de Vaquez. L'examen de l'urée sanguine, des urines, la réaction de Bordet-Wassermann fournissent des résultats absolument négatifs. Cependant, ayant constaté de façon intermittente un rythme de galop gauche et un affaiblissement notable des pulsations cardiaques, nous avons pensé qu'un traitement toni-cardiaque pouvait éviter les phénomènes d'ischémie cérébrale, cause probable des troubles oniriques et nous eûmes recours à l'ouabaïne en ingestions.

Depuis le mois de décembre (jusqu'à ce jour 7 mars 1922) les phénomènes délirants ne se sont pas reproduits, et l'énergie des contractions cardiaques nous paraît progressivement croissante, depuis que le malade suit régulièrement, tous les vingt-cinq jours, sa cure ouabainique.

Nous nous sommes efforcés de donner les principales indications de l'ouabaine, mais vouloir les passer toutes en revue serait reprendre l'histoire de toutes les insuffisances cardiaques et spécialement celles rebelles à l'action de la digitale, toutes variétés d'insuffisance qui, disons-le en conclusion, constituent l'indication la plus formelle pour substituer à la digitale en défaut l'emploi de l'ouabaine.

AUTRES INDICATIONS DE L'OUABAINA ARNAUD OU INDICATIONS D'ORDRE DIURÉTIQUE

Ascite d'origine cirrhotique. — Dans un cas d'ascite cirrhotique d'origine éthylique, traitée par des ponctions répétées sans aucun succès, MM. H. Dufour et G. Semelaigne ont eu recours à l'action diurétique de l'ouabaine. Ils ont fait trois injections d'ouabaine Arnaud d'un demi-milligramme chacune et à quarante-huit heures d'intervalle l'une de l'autre. Dès le lendemain de la première injection ils ont vu s'établir une diurèse abondante, le chiffre des urines de vingt-quatre heures est monté de un à trois litres et à quatre litres les jours suivants. Quelques jours plus tard la malade reçoit L gouttes de digitaline en deux jours, puis un gramme

de théobromine par jour ; la diurèse continue d'être bonne.

Puis une nouvelle cure à l'ouabaïne est faite, mais cette fois par la voie rectale, trois lavements d'un demi-milligramme dans 50 centimètres cubes d'eau à vingt-quatre heures d'intervalle. La diurèse continue d'être bonne et au bout de quarante jours la malade est complètement guérie de son ascite.

Dans un cas de *néphrite chronique* avec albuminurie considérable et œdèmes généralisés, ne cédant à aucune médication, le D^r Le Hello s'est servi de l'ouabaïne Arnaud. Une injection intraveineuse est très mal supportée et ne produit aucun effet. Alors on administre trois lavements (d'un demi-milligramme d'ouabaïne dans 50 centimètres cubes d'eau). Le résultat est excellent, chaque lavement est suivi d'une diurèse abondante et les œdèmes et l'albumine diminuent rapidement.

Nous avons aussi observé une malade atteinte d'œdèmes généralisés, d'albuminurie abondante (8 gr. au tube d'Esbach) qui fut soumise au traitement mixte ouabaïne (CXX gouttes en trois jours), digitaline (L gouttes en deux jours) et théobromine, et qui en l'espace de vingt jours a fondu ses œdèmes tandis que l'albuminurie baissait à 1 gr. 30 par litre et l'amélioration des autres symptômes fonctionnels était concomitante. Cette observation montre que l'ouabaïne ne produit pas d'effets nuisibles, mais au contraire se montre comme agent diurétique puissant.

OBSERVATION XXIV

(due à l'obligeance du Dr LEVANT, accoucheur des hôpitaux).

Anurie post opératoire. Etat de collapsus des plus graves. Guérison en quelques heures avec décharge urinaire de 1.200 c. c. à la suite d'une injection intra-veineuse d'ouabaïne.

M^{me} X... entrée à la Clinique Baudelocque pour ovaïre sclérokystique et salpingite chronique droite. Etat général excellent ; l'examen du cœur, des poumons, des urines ne montre rien d'anormal.

Intervention sans incidents, sous anesthésie générale au chloroforme ; ablation des annexes droites.

Le lendemain, pouls un peu rapide. La malade n'a pas uriné. Un peu d'urine le jour suivant, 100 c. c. en tout depuis l'opération. Pouls rapide.

Le 3^e jour, état grave : on n'a pu recueillir, à la sonde, que 60 c. c. d'urines ; le pouls est petit, aux environs de 140 ; température aux environs de 39°. Etat de demi-coma, avec quelques secousses musculaires au niveau des membres supérieurs. Le pansement, défait, montre un abdomen souple ; il n'y a aucune nausée, rien qui puisse faire penser à de la péritonite ou à une hémorragie interne. Il s'agit évidemment d'anurie post-anesthésique et on considère la malade comme devant vraisemblablement succomber dans un délai de quelques heures.

Injection intraveineuse d'une ampoule d'ouabaïne à midi. Un quart d'heure après la malade déclare se sentir infiniment mieux. Elle urine spontanément dans le courant de la journée et on recueille 1.200 c. c. d'urines dans les vingt-quatre premières heures. Pouls et température reviennent très vite à la

normale, et l'opérée n'a plus donné la moindre inquiétude, et est sortie, guérie, le 14^e jour.

Ces observations nous montrent combien l'action diurétique de l'ouabaïne est puissante. D'autre part les deux dernières observations nous indiquent que même dans les néphrites on ne doit pas se priver de l'aide de ce médicament. Ainsi, ce groupe de maladies, qui est considéré comme une contre-indication à l'emploi de l'ouabaïne, est susceptible de bénéficier de ce traitement sans aggravation aucune de la néphrite. L'observation XXIV nous montre l'action merveilleuse de l'ouabaïne dans l'anurie post opératoire, traitement qu'il faudra toujours essayer dans ces cas, avant de porter un pronostic fatal.

CONTRE-INDICATIONS DE L'OUABAÏNE

Les contre-indications de la médication par l'ouabaïne sont les mêmes chez les sujets atteints de lésion mitrale que dans les cas de dilatation aiguë gauche. Ainsi, on évitera de donner l'ouabaïne immédiatement après l'administration de la digitale, parce qu'il peut survenir des accidents d'intolérance ; mais la cure par l'ouabaïne pourra être suivie dès le lendemain par celle à la digitale, la première en tonifiant le myocarde prépare le terrain à la seconde. Cette association, comme nous l'avons déjà vu, permet d'obtenir le maximum d'effet utile.

Il faut considérer comme principale contre-indication

la cachexie cardiaque avancée avec infiltration séreuse généralisée, les épanchements multiples de la plèvre et du péritoine et les complications inflammatoires du poumon.

Les lésions organiques graves et chroniques du rein sont une autre contre-indication de l'ouabaïne bien que l'on y puisse recourir en tâtant la susceptibilité du malade par les petites doses, et ici la voie digestive s'est montrée plus active que la voie veineuse. L'action sera d'autant plus favorable, si l'on s'est assuré que certains accidents sont imputables à la défaillance du cœur (1).

Une autre contre-indication résulte de ce fait qu'une endocardite infectieuse secondaire est venue se greffer sur une cardiopathie valvulaire, éventualité qui est loin d'être exceptionnelle. Dans ce cas la médication digitale ayant perdu toute son activité on serait tenté de recourir à l'administration de l'ouabaïne, mais celle-ci ne peut elle-même donner que des résultats désastreux, en raison des lésions dégénératives qui accompagnent si souvent cette grave complication des affections chroniques du cœur.

1. Tout récemment MM. P. Ribierre et R. Giroux ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux plusieurs observations dans lesquelles l'ouabaïne en injections intra-veineuses à petites doses ($1/8$ de milligr., pendant 7 à 8 jours) ont considérablement amélioré les signes cardiaques, et mieux les signes d'insuffisance rénale (disparition ou diminution notable de l'albuminurie, disparition du galop, diurèse abondante et grande amélioration des signes fonctionnels. Pour ces auteurs, aussi, les lésions chroniques du rein ne sont pas une contre-indication à l'ouabaïne.

INCONVÉNIENTS DE L'OUABAÏNE

Dans des cas très rares l'ouabaïne a pu déclancher un rythme bigéminé (Vaquez et Lutembacher, Laubry et Leconte), éventualité qui est plus fréquente avec les différentes préparations de strophanthus et de strophanthines (Laubry et Leconte, Simici, Crispolti). Une explication de ce phénomène est encore à trouver. Nous dirons avec MM. Laubry et Leconte, que probablement on est en présence d'un myocarde qui est hors d'état de répondre utilement à l'effet toni-cardiaque du médicament. Dans les deux cas de MM. Vaquez et Lutembacher, il s'agissait de malades atteintes de cardiopathie mitrale avec augmentation considérable du volume de l'oreillette gauche. Sous l'influence de l'ouabaïne il s'est constitué un rythme bigéminé avec vertige et crises épileptiformes, et pouls à 40. Ces accidents ont disparu rapidement et définitivement à la suite d'une injection d'atropine. Ces auteurs attribuent en partie ce trouble à l'énergie accrue du ventricule gauche par l'ouabaïne, qui avait favorisé la distension des cavités droites et accru par cela même leur excitabilité, ce qui explique la production des extrasystoles ; peut-être étaient-elles dues à des actes auriculaires, chose qu'il est difficile de préciser. En tout cas, la constatation du bigéminisme, surtout quand il persiste, est une contre-indication absolue à la continuation du médicament, et MM. Laubry et Leconte n'hésitent pas à dire qu'elle prend une signification pronostique des plus fâcheuses, assez analogue

à celle du pouls alternant, dont de tels bigémismes ne sont peut-être pas très éloignés.

Dans la littérature concernant l'ouabaïne d'Arnaud, nous n'avons relevé que deux cas de mort à la suite de son injection intra-veineuse. L'un de ces cas est dû à M. Ch. Fiessinger « qui a observé chez un vieux mitral; à la suite d'injection d'ouabaïne, des phénomènes de collapsus, la diminution des urines et la mort quelques jours plus tard » (N. Fiessinger). Nous remarquerons que dans ce cas la mort est survenue très longtemps après l'injection, et il ne nous semble pas qu'on puisse l'attribuer à l'influence de l'ouabaïne. Le second cas, rapporté dans la thèse de M. W. Aube, est une observation du Dr Pagliano, de Marseille : « Chez une malade atteinte de maladie mitrale complète, avec prédominance du rétrécissement; à la suite d'une injection de un quart de milligramme d'ouabaïne, le Dr P. a vu survenir la mort en dix minutes. A l'autopsie on constate un cœur rempli de caillots, obstruant l'orifice auriculo-ventriculaire gauche, celui-ci très diminué de calibre. »

Nous ne pouvons pas nous empêcher de comparer ce cas de mort à celui que Lutembacher (1) a rapporté dernièrement et qu'il avait observé avec notre Maître le professeur Vaquez.

Il s'agissait d'un malade atteint d'insuffisance aiguë du ventricule gauche avec œdème pulmonaire et chute de la tension maxima de 25 à 9 centimètres de mercure. Quelques secondes avant de pratiquer l'injection d'oua-

1. Lutembacher. *Presse Médicale*, n° 21 du 12 mars 1921.

baïne, le malade meurt subitement. Si l'injection avait été faite ils n'auraient pu, comme ils le disent, ne pas lui attribuer le dénouement fatal.

Pour résumer ce qui a trait aux indications et aux contre-indications de la médication par l'ouabaïne Arnaud, nous dirons qu'elle ne peut avoir son utilité que si l'on sait en user en temps voulu et dans les situations que nous avons signalées. Attendre pour l'employer, comme certains auteurs le font, que le malade soit irrémédiablement condamné et proclamer ensuite son inefficacité, c'est témoigner de la méconnaissance la plus élémentaire des principes mêmes de la thérapeutique. Bien que l'ouabaïne Arnaud ait pu, même dans cette circonstance, donner des résultats inespérés, son insuccès est imputable alors moins au médicament qu'au médecin qui a laissé passer le moment où elle aurait agi (Vaquez et Lutembacher).

*
* *

Avant de terminer cette étude, déjà si longue, nous voulons insister encore une fois sur la grande utilité de l'emploi de la solution alcoolique d'ouabaïne. C'est une solution stable, de toxicité toujours identique, d'un maniement très facile, car nous n'avons eu jusqu'à présent à nous plaindre d'aucun accident d'intolérance, à la suite de son emploi en clinique. C'est un médicament plus maniable que la digitaline, dirons-nous, parce que nous avons pu le donner aux doses de C gouttes par jour et pendant trois jours consécutifs,

soit 6 milligrammes de substance active, doses que nous considérons comme exceptionnelles, tandis que la digitaline à ces mêmes doses est nettement toxique. Mais, pour obtenir l'effet thérapeutique utile, point n'est besoin de recourir à de telles quantités de glucoside, car les doses faibles de XX gouttes par jour, répétées pendant trois jours, ou bien celles de XXX ou XL gouttes pendant la même période de temps, nous ont toujours donné les résultats attendus. La grande facilité de l'emploi en clinique de cette précieuse préparation de l'ouabaïne rendra rapide la généralisation de ce médicament, et celui-ci devra prendre une aussi grande place, en thérapeutique cardiaque, que la digitale, si ce n'est une place plus importante que celle de cette dernière, parce que les indications de l'ouabaïne, pour nous, sont beaucoup plus vastes. Elle est indiquée à la période troublée des cardiopathies, période de décompensation, traduisant le fléchissement du myocarde et le début de la perte de sa tonicité, dont la dilatation de cavités cardiaques est la conséquence inéluctable. D'une part, son effet toni-cardiaque est d'une incontestable activité, effet que l'on recherche dans toutes les variétés d'insuffisance cardiaque, à la période d'hyposystolie, ou comme il est préférable de dire, d'insuffisance cardiaque légère gauche, droite ou auriculaire ; ou bien à la période de l'asystolie classique ou mieux période d'insuffisance cardiaque complète. D'autre part l'action de réactivation de l'ouabaïne, vis-à-vis de la digitale, si bien mise en évidence par notre Maître M. le professeur Vaquez, permet d'obtenir, comme nous

l'avons déjà dit, cette symbiose médicamenteuse, si utile dans maintes occasions où jusqu'à présent la thérapeutique cardiaque était désarmée.

Cette propriété de réactivation, que possède l'ouabaïne, pourra être utilisée périodiquement par le médecin, dans le traitement d'entretien des cardiopathies valvulaires chroniques. Très souvent, la digitale ne donne que des résultats incomplets ou même nuls, résultats qui mettent le praticien dans un grand embarras. Il ne sait plus de quel médicament se servir quand la digitale s'est montrée inopérante.

Dans les cas où la digitale est indiquée, nous avons la ferme conviction que l'administration préliminaire des faibles doses d'ouabaïne, XV ou XX gouttes pendant deux ou trois jours, suivie du traitement digitale classique, donne lieu à une action cardiotonique autrement efficace.

Nous ne sommes arrivés à cette manière de voir qu'après avoir observé un grand nombre de malades qui, traités avec la digitale seule, n'avaient ressenti qu'une médiocre amélioration. Ces mêmes malades, soumis au traitement de la solution d'ouabaïne seule, nous déclaraient être soulagés et se trouver infiniment mieux. Quand on leur donne de la digitale après l'ouabaïne, l'addition de l'action de chacun des deux médicaments est manifeste et les troubles présentés rétrocedent au maximum.

Ainsi, chez l'une de nos malades, dont nous rapportons l'observation n° VI, atteinte de double lésion mitrale avec grosse dilatation de toutes les cavités et en insuffi-

sance cardiaque depuis cinq ans, le besoin de la médication ouabainique est impérieux à peu près tous les cinq ou six mois. Elle vient régulièrement dans le service de M. le professeur Vaquez chercher sa ration cardiotonique, qui permettra à son myocarde de répondre à nouveau pendant la même période à l'appel de la digitale.

L'emploi de l'ouabaïne semble tarder à se généraliser et ceci au grand préjudice des malades. L'objection essentielle qu'on a faite à ce sujet, est que les injections d'ouabaïne sont dangereuses ; étant donnée sa grande toxicité on n'est pas autorisé à l'employer en thérapeutique sans peser les risques qu'elle fait courir aux malades. Et pourtant, cette accusation n'est pas méritée, si l'on s'en réfère à l'examen impartial des faits, qui seuls doivent faire loi. Cet examen montre, en effet, que la toxicité de l'ouabaïne est bien loin d'être telle que l'ont dépeinte ses détracteurs. M. le professeur Vaquez a pu pratiquer plus de 2.000 injections dans son service, jusqu'au moment de sa première communication, en 1917, sans avoir le moindre accident, et depuis, on en fait journellement dans son service sans qu'aucun accident n'ait été signalé.

Nous croyons qu'avec la solution alcoolique de l'ouabaïne, toutes les craintes exagérées de sa toxicité doivent tomber, parce que son emploi par la voie buccale chez plus de cent malades, aux doses, que nous avons déjà indiquées, n'a occasionné le moindre malaise ou autre signe d'intolérance, tout en donnant lieu aux résultats obtenus par la voie intra-veineuse.

Nous espérons que ce mode d'emploi de l'ouabaïne va se généraliser pour le grand bien des malades et enrichira ainsi l'arsenal thérapeutique d'une préparation précieuse administrée par la voie buccale, la voie intraveineuse restant réservée pour les cas d'extrême urgence.

CONCLUSIONS

I. — LES STROPHANTINES

1° Parmi les nombreux glucosides strophantiques qui ont été décrits, il n'en existe que deux actuellement utilisés en thérapeutique :

L'un cristallisé, l'ouabaine Arnaud du *Strophantus Gratus* ;

L'autre la K strophantine amorphe du *Strophantus Kombé*.

Le premier de ces produits est nettement défini par ses constantes physiques, le second seulement par son titrage physiologique.

2° Les strophantines, extraites des différentes espèces de strophantus, sont des glucosides à action variable, suivant leur provenance et leur mode de préparation. La grande activité de certaines strophantines a permis d'obtenir, en clinique, des résultats inespérés, mais leur grande toxicité a été la cause d'accidents graves, à la suite desquels on avait tendance à les abandonner.

II. — L'OUABAINÉ ARNAUD

1° L'ouabaine cristallisée d'Arnaud, retirée du *Strophantus Gratus*, en 1888, par le professeur Arnaud, du

Muséum, est un glucoside à composition chimique bien connue, nettement défini, et toujours identique à lui-même ; elle répond à la formule chimique $C^{30} H^{46} O^{12}$. Ses propriétés physico-chimiques la différencient des autres produits provenant des strophantus.

Elle possède une *toxicité* moindre que celle de la strophantine cristallisée Kombé (25 % environ). Vis-à-vis des strophantines amorphes du commerce, qui peuvent être variables, sa toxicité est sensiblement du même ordre de grandeur.

2° Les *propriétés physiologiques* de l'ouabaïne Arnaud varient suivant les doses employées : à doses faibles, thérapeutiques, l'ouabaïne agit électivement sur le tonus et la contractilité du myocarde, produit le ralentissement du rythme et augmente l'énergie du myocarde : c'est l'effet utile recherché en clinique ; à doses fortes, en plus de l'action sur le tonus et la contractilité, il y a influence sur la conductibilité et l'excitabilité et production d'accélération des contractions, avec souvent phase d'arythmie : c'est l'action toxique, paralysante. L'oreillette meurt la première, puis le ventricule s'arrête en diastole, après une courte période de fibrillation.

En outre, l'ouabaïne possède une action diurétique indubitable, qui se fait par un double mécanisme : a) action directe faible sur l'épithélium rénal ; b) action mécanique : en renforçant le tonus du myocarde, l'ouabaïne facilite la circulation générale et les échanges.

3° L'ouabaïne n'est pas un succédané de la digitale. Elle a ses indications propres, que nous considérons comme plus étendues que celles de la digitale, et ap-

plicables à un plus grand nombre de cas cliniques.

Presque la totalité des insuffisances cardiaques peuvent en bénéficier : celles consécutives à des lésions organiques du cœur ; celles qui sont dues à la répercussion qu'exercent sur ce dernier les lésions ou troubles des organes voisins (poumons par ex.), ou les différentes maladies infectieuses.

L'association de l'ouabaïne et de la digitale forme une symbiose médicamenteuse, qui produit les plus heureux effets, là où chacune d'elles, séparément administrée, semble être inefficace.

4° Dans l'insuffisance cardiaque, il y a une perturbation complète des différentes propriétés du myocarde. L'action de l'ouabaïne, à doses thérapeutiques, s'exerce électivement sur le tonus et la contractilité. Elle renforce l'énergie de la systole, ralentit et régularise souvent le rythme cardiaque, conformément aux données expérimentales.

Quant à la digitale, elle agit plus particulièrement sur la conductibilité et l'excitabilité cardiaque.

5° L'ouabaïne Arnaud peut être employé soit par la voie intra-veineuse, voie classique depuis les travaux de notre Maître le professeur Vaquez et la plus rapide dans son effet, soit par les voies sous-cutanée, intramusculaire, buccale et rectale. Ces deux derniers modes d'administration se sont montrés à doses suffisantes, d'une efficacité que l'on ne peut plus contester.

Emploi par la voie buccale.

A. — La préparation de choix à utiliser par la voie buccale est la solution alcoolique d'ouabaïne cristallisée au millième. C'est une préparation stable, toujours identique à elle-même. Un centimètre cube donne L gouttes au compte-gouttes normal, et contient 1 milligramme de substance active.

Cette solution d'une saveur à peine amère, mais non désagréable, est aux doses thérapeutiques très bien tolérée par l'estomac : à ces doses, il n'y a pas à redouter d'intoxication.

B. — La solution alcoolique au millième de l'ouabaïne Arnaud, pourra être administrée par la voie buccale, de trois façons :

1° *A petites doses prolongées* : de X à XX gouttes, pendant cinq à dix jours, dans les petites insuffisances cardiaques et comme médication d'entretien.

2° *A doses moyennes* : de XXV à L gouttes, pendant trois à quatre jours, dans les insuffisances cardiaques confirmées.

3° *A doses massives* : de L à CL gouttes, pendant deux à trois jours, dans les cas d'urgence, quand on ne pourra se servir de la voie veineuse.

Dans ce dernier cas, on pourra avoir recours à la voie rectale, mais on ne devra pas dépasser la dose de 1 milligramme par vingt-quatre heures.

III. — LES INDICATIONS DE L'OUABAÏNE ARNAUD

A. — *L'ouabaïne dans l'insuffisance du cœur gauche.*

1° Dans l'insuffisance aiguë du ventricule gauche, avec distension aiguë du cœur, se manifestant par l'accès d'angine de poitrine de décubitus ou l'accès d'œdème pulmonaire. La voie intra-veineuse est seule à employer.

2° Dans l'insuffisance progressive du cœur gauche, avec ou sans accès d'hypertension. La voie buccale et les injections intra-veineuses peuvent être indifféremment employées.

3° Dans l'insuffisance ventriculaire gauche au début ; des hypertendus, des aortites, des lésions valvulaires aortiques, la voie buccale suffit.

B. — *L'ouabaïne dans l'insuffisance ventriculaire droite.*

1° Dans la dilatation aiguë des cavités droites, à la suite de fatigues prolongées, chez les mitraux surmenés ou chez les femmes au cours de la grossesse ou après l'accouchement. On emploiera, suivant l'urgence, la voie intra-veineuse ou la voie buccale.

2° Chez les mitraux, lors du traitement d'entretien de la période troublée et surtout quand la digitale s'est montrée inefficace à la suite de son emploi prolongé, une cure de réactivation à l'ouabaïne rend toute l'activité à la digitale. Dans ces cas, la voie buccale seule peut suffire, ainsi que dans les indications qui vont suivre.

3° Dans le syndrome douloureux auriculaire gauche.

4° Dans l'insuffisance cardiaque des gibeux.

5° Dans l'insuffisance cardiaque droite fonctionnelle, par lésions pulmonaires : sclérose pulmonaire, emphyème et bronchite chronique, congestion pulmonaire des vieillards, tuberculose fibreuse.

6° Dans l'asthénie du myocarde due aux maladies infectieuses comme la pneumonie, le typhus, le rhumatisme articulaire aigu, la diphtérie et la fièvre typhoïde. Dans ces deux derniers cas, les troubles de la conductibilité sont justiciables du traitement par l'ouabaïne, de préférence à la digitale qui peut les aggraver.

C. — *L'ouabaïne dans les arrhythmies.*

1° L'ouabaïne agit favorablement dans les cas d'*extra-systoles* symptomatiques (hypertension artérielle, distension des cavités cardiaques, etc.). Il serait intéressant de voir s'il n'en est pas de même dans les *extra-systoles* de toute autre cause.

2° Dans les tachycardies paroxystiques, l'ouabaïne reconnaît deux indications : la première qui est d'arrêter la crise, ce qu'elle fait très souvent, la seconde, quand la crise se prolonge, de combattre les effets de la distension cardiaque.

3° Dans les bradycardies par lésion du faisceau primitif et à la phase d'insuffisance cardiaque, l'ouabaïne est de beaucoup préférable à la digitale, car elle est incapable contrairement à celle-ci d'exagérer le trouble de conductibilité.

4° Dans l'arythmie complète, l'ouabaïne peut être associée utilement à la quinidine (voir p. 141).

5° L'ouabaïne est le médicament de choix de l'alternance du cœur, puisque cette alternance est la plus haute expression de l'insuffisance du myocarde.

D. — L'ouabaïne dans les néphrites.

1° L'ouabaïne, dans les néphrites à gros œdèmes et albuminurie abondante (syndrome hydropigène de Vidal), peut aider à la résorption des œdèmes, sans aggraver la lésion rénale. Elle combat la rétention chlorurée.

Les hydropisies d'origines très différentes sont aussi favorablement influencées.

IV. — LES CONTRE-INDICATIONS DE L'OUABAÏNE ARNAUD

L'ouabaïne est contre-indiquée dans les cas suivants :

1° Dans les cachexies cardiaques avancées avec infiltration séreuse généralisée.

2° Dans les lésions organiques graves du rein.

3° Dans les cas d'endocardite infectieuse secondaire, greffée sur une cardiopathie valvulaire ancienne.

Vu,
le Président de thèse,

VAQUEZ

Vu, le Doyen
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer
le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Achalme.** — Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, 1912, 5 février et 4 mars.
- Arnaud et Rochebrune.** — Mission Revoil, Ministère de l'Instr. Publ., 1882.
- Arnaud.** — Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, du 6 avril 1888.
- Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, du 16 juillet 1888.
 - Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, du 31 décembre 1888.
 - Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, du 24 janvier 1898.
 - Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, du 25 avril 1898.
 - Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, du 2 mai 1898.
 - Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, des 6 et 27 juin 1898.
- Aube (W.).** — *Thèse de Montpellier*, 1921.
- Baltaceanu.** — *Spitalul*, avril 1921, Bucarest.
- Baraige (E.).** — *Thèse de Lyon*, avril 1920.
- Barié.** — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, séance du 4 juin 1909.
- Bellon (E.).** — *Thèse de Paris*, mars 1922.
- Blondel (M.).** — *Bulletin Gén. de Thérapeutique*, 5 février 1888.
- Bonnamour (S.).** — *Journal de Méd. de Lyon*, 5 février 1921.
- Castaigne (J.).** — *Journal Méd. Français*, mai 1918.
- Catillon.** — *Archives de Pharmac.*, t. III, p. 100, 1888.
- Chauffard et Troisier (J.).** — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 avril 1909.

- Cheinnisse (L.).** — *Presse Médicale*, 19 mars 1921.
- Danielopolu (D.).** — *Presse Médicale*, 24 septembre 1921.
- David (A.).** — *Journal des Sciences Méd. de Lille*, 14 juin 1921.
- Donzelot (E.).** — *Journ. de Méd. et Chir. Pratiques*, 10 août 1921.
- D'Elsnitz et Carcopino.** — Soc. de Méd. et de Climatol. de Nice, déc. 1920.
- Dutil.** — Soc. de Méd. et Climatol. de Nice, déc. 1920.
- Elisagaray (J.-L.).** — Discursos leídos en la R. Acad. Nac. de Méd., Madrid.
- Esmeln.** — *Revue de Médecine*, janvier 1920.
- Fiessinger (Ch.).** — *Journal des praticiens*, 8 mai 1918.
- Fiessinger (Noël).** — *Journal Médical Français*, avril 1921.
- Fränkel.** — XIII^e Congrès de Médecine de Munich, 1906.
- Fränkel et Schwartz.** — *Arch. f. Exper. Pathol.*, LXII, H. 1 et 2.
- Fraser.** — *Proceed. of the Royal Soc.*, Edinbourg, t. VII, p. 99, 1872.
- Gley (E.).** — Comptes rendus de l'Ac. des Sciences, 30 juillet 1888.
- Gley (E.) et Lapicque.** — C. R. Soc. Biologie, 7 juillet 1887.
- Gley (E.) et Rondeau.** — C. R. Soc. Biologie, 5 mai 1888.
- Goris et Vischniac.** — *Bulletin des Pharmacolog.*, août 1912.
- Hardy et Gallois.** — C. R. de l'Acad. des Sciences, t. XXXIV, p. 261, 1877.
- Hertz et Schneider.** — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 avril 1909.
- Laubry (Ch.) et Leconte (M.).** — *Archives des maladies du cœur*, mai 1919.
- Leconte (M.).** — *La Médecine*, mars 1920.
- Lellis (A.).** — *Brazil Medico*, 12 mars 1921.
- Lenclos (A.).** — *Thèse de Lille*, octobre 1919.
- Levine (A.).** — *The Bost. Med. and Surg. Journ.*, 15 janvier 1920.
- Liebermeister.** — *Mediz. Klin.*, p. 8, 1908.
- Lust.** — *Deutsches Arch. f. Klin. Med.*, p. 182, 1908.

- Lutembacher.** — *Archives des Maladies du Cœur*, avril 1916
— *Archives des Maladies du Cœur*, août 1917.
— *Archives des Maladies du Cœur*, octobre 1918.
— *Presse Méd.*, 24 septembre 1921.
- Lyonnet (B.).** — *Lyon Médical*, 25 juillet 1920.
- Minet (J.).** — *Gazette des Praticiens*, 1^{er} janvier 1921.
- Pagliano (V.).** — *Marseille Médical*, 1^{er} mai 1921.
- Pelikan.** — *Comptes rendus Ac. des Sciences*, 1865.
- Polaillon et Garville.** — *Archives Phys. Norm. et Pathol.*,
p. 580, 1872.
- Richaud (A.).** — *Archives intern. de Pharmac. et Thérap.*, 1920,
t. XXV.
— *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 12 avril 1921.
- Schedel.** — *Ber. d. D. pharm. Ges.*, 1904, p. 120. *Zeitschr. f.*
Krænkenpflege, 1905, n° 7.
- Silberger.** — *Rousski Vrach*, n° 36, 1908.
- Simici (D.).** — *Archives des Mal. du Cœur*, mai 1919.
- Starck.** — *Deutsche Mediz. Wochen.*, n° 12, 1907.
- Thoms.** — *Berichte Deutsch. Pharm. G.*, p. 98, 1904.
- Tiffeneau.** — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 8 février 1921.
- Touraine.** — *Carnet Médical Français*, janvier 1919.
- Vaquez et Leconte (M.).** — *Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de*
Paris, 26 mars 1909.
- Vaquez et Lutembacher.** — *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 20 mars
1917.
— et **Lutembacher.** — *Archives des Mal. du Cœur*,
avril 1917.
— et **Lutembacher.** — *Archives des Mal. du Cœur*, oc-
tobre 1907.
— et **Lutembacher.** — *Paris Médical*, 4 mai 1918.
- Vaquez (H.).** — *Maladies du Cœur*, édition 1921.
- Zuccola.** — *Policlinico*, 21 mars 1921.
- Zueblin (D.).** — *Medical Record*, 31 août 1918, New-York.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
LES STROPHANTUS	9
LES STROPHANTINES	13
EMPLOI DES STROPHANTINES EN CLINIQUE	18
L'OUABAÏNE ARNAUD	21
TONICITÉ DE L'OUABAÏNE ARNAUD.	27
<i>Conclusions.</i>	31
ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'OUABAÏNE ARNAUD	34
<i>Conclusions.</i>	47
ACTION PHYSIO-PATHOLOGIQUE DE L'OUABAÏNE ARNAUD	51
LE STROPHANTUS ET LA DIGITALE EN THÉRAPEUTIQUE CARDIAQUE.	57
MODE D'EMPLOI ET POSOLOGIE DE L'OUABAÏNE ARNAUD	62
<i>Injectons intra-veineuses</i>	63
<i>La voie buccale</i>	68
<i>Posologie</i>	71
<i>La voie rectale</i>	72
INDICATIONS DE L'OUABAÏNE ARNAUD	75
<i>Insuffisance aiguë du cœur gauche.</i>	75
<i>Insuffisance progressive du cœur gauche.</i>	81
<i>L'ouabaïne dans l'insuffisance ventriculaire droite.</i>	96
<i>Dilatation aiguë de l'oreillette gauche et des cavités droites</i>	98
<i>Réactivation de la digitale par l'ouabaïne</i>	100
<i>Dans les bradycardies</i>	103
<i>Dans le syndrome auriculaire gauche.</i>	105
<i>Dans l'insuffisance cardiaque par lésion pulmonaire</i>	126
<i>Insuffisance cardiaque des gibbeux.</i>	134
<i>Asthénies du myocarde dans les maladies infectieuses</i>	138

<i>L'ouabaïne Arnaud et les arythmies</i>	139
<i>Indications d'ordre diurétique</i>	151
CONTRE-INDICATIONS DE L'OUABAÏNE	154
<i>Inconvénients de l'ouabaïne</i>	156
CONCLUSIONS	163
I. — <i>Les Strophantus.</i>	163
II. — <i>L'ouabaïne Arnaud</i>	163
<i>Emploi par la voie buccale</i>	166
III. — <i>Les indications de l'ouabaïne Arnaud</i>	167
A. — <i>Dans l'insuffisance du V. gauche</i>	167
B. — — <i>du V. droit</i>	167
C. — <i>L'ouabaïne dans les arythmies</i>	168
D. — <i>L'ouabaïne dans les néphrites</i>	169
IV. — <i>Contre-indications de l'ouabaïne Arnaud</i>	169
BIBLIOGRAPHIE	170

IMPRIMERIE SPÉCIALE DE LA LIBRAIRIE A. MALOINE ET FILS
